Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

# Gaschromatographische Untersuchung zum Verhalten der freien Fettsäuren nach tierexperimenteller Verbrennung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DETLEF GRUNERT
aus Sigmaringen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536517_0019

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

# Gaschromatographische Untersuchung zum Verhalten der freien Fettsäuren nach tierexperimenteller Verbrennung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DETLEF GRUNERT
aus Sigmaringen

1984

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. D. Plester |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. W. Heller |
| 2. Berichterstatter: | Professor Dr. B. Domres |

---

*gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen*

# Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| I. Einleitung | 1 |
| II. Allgmeine Grundlagen und Einführung in die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit | 2 |
| 1. Kurze Darstellung des Lipidstoffwechsels | 2 |
| 2. Fettsäuren, Bestandteile von Lipiden | 2 |
| a Fettsäuren im Depotfett von Mensch und Ratte | 3 |
| b Triglyceride | 3 |
| c Cholesterin | 4 |
| d Glycerinphosphatide | 4 |
| e Sphingolipide | 5 |
| 3. Freie Fettsäuren | 6 |
| a Vorkommen und Umsatz der FFS | 6 |
| aa Bindung an Albumin | 6 |
| bb Bindung an Lipoproteine | 7 |
| b Synthese und Abbau der Fettsäuren | 7 |
| c Regulation der Fettsäuresynthese | 7 |
| d Kurze Zusammenfassung der Stoffwechselwege der FFS | 8 |
| e Lipogenese und Lipolyse | 8 |
| f Regulation der Lipolyse | 8 |
| g Ungesättigte Fettsäuren | 11 |
| aa Autoxidation | 11 |
| bb Bedeutung essentieller Fettsäuren | 11 |
| h Prostaglandine | 12 |
| aa Synthese und Freisetzung | 12 |
| bb Wirkungsmechanismus und Stoffwechseleffekte | 12 |
| 4. Funktion der freien Fettsäuren | 13 |
| a Bedeutung der FFS im Energiestoffwechsel | 13 |
| b Biologische Membranen | 13 |
| aa Die Unit-Membrane | 13 |
| bb Das Fluid-Mosaik-Modell | 14 |
| cc Ungesättigte Fettsäuren und Fluidität | 14 |

Seite

dd Stofftransport 15

ee Die Natriumpumpe und die $Na^+$-$K^+$-ATPase 15

c Erythrocytenfunktion und FFS 16

aa Lipidaustausch 16

bb Die Fluidität der Erythrocytenmembran 16

cc Hämolyse 16

d Thrombocytenfunktion und FFS 18

e Lungenfunktion und Surfactant 20

f Mitochondrien und FFS 20

5. Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit 21

a Verlauf nach ausgedehnten Verbrennungen 21

b Energiehaushalt 21

c Kohlenhydratstoffwechsel 21

d Eiweißstoffwechsel 22

e Fettstoffwechsel 22

aa Fettsäurenmobilisation 22

bb Ketogenese 23

cc Weitere Veränderungen des Fettstoffwechsels 23

dd Einfluß erhöhter Hormonspiegel auf das Muster der FFS 23

f Permeabilitätsstörungen 24

g Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen 25

aa Erythrocytenaggregation 25

bb Permeabilitätsstörungen 25

cc Thrombocytenaggregation 27

h Organveränderungen im Verbrennungsschock 27

aa Störungen der Lungenfunktion 27

bb Störungen der Nierenfunktion 29

cc Veränderungen der Leber 29

dd Störungen der Funktion des Retikulo-Endothelialen-Systems (RES) 30

i Toxine 30

III. Experimenteller Teil 31

1. Untersuchungsmaterial 31

Seite

a Tiere 31
b Reagenzien und Geräte 32
aa Geräte 32
bb Reagenzien 32
2. Methoden 33
a Durchführung der Verbrennung 33
b Blutentnahme 33
c Berechnung der Körperoberfläche 34
d Vorbereitung zur gaschromatographischen Analyse 34
aa Lagerung der Proben 34
bb Extraktion der Freien Fettsäuren (FFS) 35
e Gaschromatographische Analyse der Freien Fettsäuren (FFS) 36
aa Prinzip der Gaschromatographie 36
bb Ausführung und Bedingungen 36
f Richtigkeit und Präzision 39
aa Verlust an kurz- und mittelkettigen Fettsäuren beim Abdampfen 39
bb Gesamtverlust (Richtigkeit) und Präzision 39
cc Bewertung der Ergebnisse 40
IV. Ergebnisse 41
1. Bemerkungen zur statistischen Auswertung 41
a Prüfung von Hypothesen 41
b Wahl der Irrtumswahrscheinlichkeit alpha 41
c Wahl der Prüfverfahren 41
d Der H-Test 41
e Der U-Test 42
f Anmerkung zur Myristinsäure 42
g Anmerkung zur Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure und Laurinsäure 43
2. Darstellung der Ergebnisse mit statistischer Auswertung und graphische Darstellung 44
a Capronsäure (C6) und Caprylsäure (C8) 45
b Caprinsäure (C10) 45

Seite

c Laurinsäure (C12) 47
d Myristinsäure (C14) 49
e Palmitinsäure (C16:0) 51
f Palmitoleinsäure (C16:1) 53
g Stearinsäure (C18:0) 55
h Ölsäure (C18:1) 57
i Linolsäure (C18:2) 59
k Linolensäure (C18:3) 61
3. Bemerkungen zur Letalität 63
V. Diskussion der Ergebnisse 64
1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse 64
2. Mögliche Ursachen für die beobachteten Veränderungen der Konzentration und des Musters der FFS 64
a Veränderungen der Fettsäurespiegel und damit zusammenhängende Stoffwechselentgleisungen 64
b Veränderungen des Musters der FFS 66
3. Auswirkungen der erhöhten Konzentration der FFS sowie des veränderten Fettsäuremusters 67
a Stoffwechselveränderungen auf Grund des erhöhten Fettsäurespiegels 67
b Auswirkungen des veränderten FFS-Musters 68
VI. Zusammenfassung 74
VII. Tabellen der Einzelwerte der Bestimmungen 76
VIII. Literaturverzeichnis 88

## I. Einleitung

Trotz jahrelanger Forschung auf dem Gebiet der Verbrennungskrankheit und optimaler Versorgung der Patienten ist auch heute das Problem des Spättodes oder allgemein der Spätfolgen nach einem schweren Verbrennungstrauma weitgehend ungelöst.

So wurden Symptome, die im Verlaufe der Verbrennungskrankheit auftreten, zwar ausführlich beschrieben, wie z.B. Membranschäden (3, 4, 17, 66, 72, 99), die erhöhte Thrombocytenaggregation (19, 70), die Verbrauchskoagulopathie (19), Veränderungen des Surfactant der Lunge und das Lungenödem (12, 70), jedoch nicht hinreichend pathobiochemisch aufgeklärt.

An der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden bereits eine große Anzahl an Stoffwechselparametern nach Verbrennungen untersucht (8, 20, 36, 37, 77, 88).

Ziel dieser Arbeit sollte es nun sein, einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der Pathobiochemie des Verbrennungsschocks zu liefern. Meine Aufgabe bestand darin, zu untersuchen, welche Veränderungen im Muster der freien Fettsäuren (FFS) nach einer tierexperimentellen Verbrennung von Ratten bei 250°C auftreten.

Es wurden folgende Fettsäuren zu verschiedenen Zeiten nach Verbrennung bestimmt: Capronsäure (C6), Caprylsäure (C8), Caprinsäure (C10), Laurinsäure (C12), Myristinsäure (C14), Palmitinsäure (C16:0), Palmitoleinsäure (C16:1), Stearinsäure (C18:0), Ölsäure (C18:1), Linolsäure (C18:2) und Linolensäure (C18:3).

## II. Allgemeine Grundlagen und Einführung in die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit.

### 1. Kurze Darstellung des Lipidstoffwechsels (23, 89, 90)

Mit der Nahrung aufgenommene Lipide (hauptsächlich Triglyceride) werden im Dünndarm in Gegenwart von Gallensäuren mittels Pankreaslipase und intestinaler Lipasen gespalten. Dabei entstehen in der Hauptsache Monoglyceride, Fettsäuren und Glycerin. Die Spaltprodukte werden in wasserlösliche Form überführt und resorbiert. In der Mucosazelle werden sie zu Triglyceriden resynthetisiert und als Chylomikronen über den Lymphweg ins Blut transportiert. Die Hydrolyse der Chylomikronentriglyceride erfolgt vor allem im Bereich der Fettgewebskapillaren mit Hilfe von Lipoproteinlipasen. Die freigesetzten Fettsäuren werden entweder zur Energiegewinnung abgebaut oder zur Synthese von Triglyceriden, Phospholipiden, Steroiden usw. verwendet.

Die Speicherung der Lipide im Fettgewebe erfolgt hauptsächlich in Form der Triglyceride. Phospholipide werden dagegen vor allem in der Leber produziert und gespeichert.

### 2. Fettsäuren, Bestandteile von Lipiden

Die physikalischen Eigenschaften der verschiedenen Lipide werden wesentlich vom Gehalt an bestimmten Fettsäuren mitbestimmt. Die Fettsäurekomponente hat beispielsweise einen bemerkenswerten Einfluß auf die Löslichkeit von Phosphatiden in unpolaren Lösungsmitteln (33).
Die natürlich vorkommenden Fettsäuren bestehen fast ausschließlich aus einer geraden Zahl von C-Atomen. Es kommen sowohl gesättigte wie auch ungesättigte Fettsäuren vor, wobei die ungesättigten immer in cis-Form vorliegen (23, 89).

a Fettsäuren im Depotfett von Mensch (51) und Ratte (112)

Die wichtigsten Fettsäuren der Depotfette sind bei Mensch und Ratte Palmitinsäure, Stearinsäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure und Linolsäure. Die übrigen Fettsäuren kommen nur in geringen Mengen vor.

Tabelle: Vorkommen der Fettsäuren (33, 51, 89, 112)(in Prozent der Gesamtfettsäuren der Fraktion)

| | FFS | TG | CE | PL | Depotfett Mensch | Depotfett Ratte | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C10 | - | - | - | - | - | 0,4 | (Caprins.) |
| C12 | 1 | - | - | - | 0,7 | 0,5 | (Laurins.) |
| C14 | 2,5 | 2 | 1 | 0,5 | 3,3 | 6,8 | (Myristins.) |
| C16 | 28,5 | 29 | 12,5 | 31 | 19,5 | 20,3 | (Palmitins.) |
| C18 | 14 | 5 | 2 | 31 | 4,2 | 4,2 | (Stearins.) |
| C16:1 | 8 | 8 | 7 | 3 | 6,9 | 5,8 | (Palmitoleins.) |
| C18:1 | 27 | 36,5 | 19 | 15 | 46,3 | 52,9 | (Öls.) |
| C18:2 | 13 | 11 | 50 | 22 | 11,4 | 6,0 | (Linols.) |
| C18:3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,4 | - | (Linolens.) |
| C20:4 | 2 | 3 | 4,5 | 9 | 0,2 | 0,6 | (Arachidons.) |

FFS = Freie Fettsäuren
TG = Triglyceride
CE = Cholesterinester
PL = Phospholipide

b Triglyceride

Chemisch handelt es sich bei den Triglyceriden um Fettsäureester des Glycerins. Die physikalischen Eigenschaften, wie der Schmelzpunkt, sind dabei abhängig von der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad der Fettsäuren (23, 89). Die ungesättigte Fettsäure steht in der Regel in beta-Position. Die Triglyceride stellen den wichtigsten Energiespeicher des Körpers dar. Als Brennstoff werden daraus bei Bedarf Fettsäuren freigesetzt (= Lipolyse).

Zu unterscheiden wären exogene, also mit der Nahrung zugeführte Triglyceride, die in Form der Chylomikronen transportiert werden, und endogene Triglyceride. Letztere werden in Fettgewebe und Leber gebildet und hauptsächlich in der prä-beta-Lipoproteinfraktion befördert (23, 27, 78, 98). Das Fettsäuremuster der Triglyceride ist dabei abhängig vom Angebot z.B. durch Nahrungsfette (33). Es findet auch eine Aufnahme von Plasmafettsäuren in Triglyceride von Erythrocyten statt (38).

c Cholesterin

Cholesterin gehört zur Klasse der Steroide. Es ist ubiquitär im Tierreich verbreitet und ist dort ein wichtiger Strukturbestandteil von Membranen (23). Im Serum wird Cholesterin in der beta-Lipoprotein-Fraktion transportiert (78). Es kommt im Organismus sowohl frei als auch mit Fettsäuren verestert vor, wobei in Plasma 2/3 in Form von Cholesterinestern vorliegen (23, 89). Die Veresterung im Plasma wird durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase katalysiert. Dabei entstehen Cholesterinester und Lysolecithin. Bei dieser Reaktion werden hauptsächlich ungesättigte Fettsäuren, wie Linolsäure (50%) oder Ölsäure (20%) übertragen (78, 89).
Freies Cholesterin kann zwischen Serum und Membranen ausgetauscht werden (10, 78). Der Umsatz mit Erythrocytencholesterin beträgt 85-100% in 12 Stunden (110).

d Glycerinphosphatide

Charakteristisch für diese Stoffgruppe ist die Glycerinphosphorsäure, die mit 2 Fettsäuren verestert ist. Die Glycerinphosphatide spielen als Lösungsvermittler in Lipoproteinen eine wichtige Rolle (78). Außerdem sind sie strukturelle Bestandteile von Membranen, deren Eigenschaften sie wesentlich mit beeinflussen (33, 89). Die Fettsäurekomponente hat dabei einen bemerkenswerten Einfluß auf

die Eigenschaften der Glycerinphosphatide (33).
Die Glycerinphosphatide unterliegen einem Austausch zwischen Plasma und Membranen (78, 110). Die Erythrocyten beispielsweise beziehen ihre Phospholipide aus dem Plasma (89), wobei die Austauschrate für Lecithin 7% in 12 Stunden beträgt (110). Die Fettsäuren des Lecithins sind zur Hälfte ungesättigt (v.a. Ölsäure und Linolsäure). Das gleiche gilt auch für die Cephaline, die offenbar mit der Funktion der Thrombocyten in Verbindung stehen (89).
Die Biosynthese und Speicherung der Glycerinphosphatide erfolgt vorzugsweise in der Leber (23, 78, 89). Der Abbau wird katalysiert durch Phospholipasen, wobei im 1. Schritt durch Abspaltung nur einer Fettsäure Lysolecithin entsteht, welches in der Lage ist, Erythrocyten zu lysieren (23, 108). Durch Schädigung der Zellmembran können Phospholipasen in Erythrocyten und Thrombocyten freigesetzt werden (89), die über Lysolecithin schließlich eine Zerstörung der Membran bewirken können.

e Sphingolipide

Bei dieser Gruppe ist das Glycerin durch den Aminoalkohol Sphingosin ersetzt. Ihr wichtigster Vertreter ist das Sphingomyelin (23, 33). Sphingomyelin ist Bestandteil von Membranen. Es hat strukturchemische Bedeutung in fast allen Körperzellen z.B. im Nervensystem und in Erythrocyten (89). An den Plasmaphosphatiden hat es einen Anteil von ungefähr 20% (89). Die Austauschrate zwischen Plasma und Erythrocyt beträgt 7% in 12 Stunden (110).
Zur Biosynthese des Sphingomyelins werden vor allem Stearinsäure, Lignocerinsäure und Nervonsäure verwendet (33, 89). Auf die Beschreibung der übrigen Sphingolipide möchte ich in diesem Zusammenhang verzichten.

## 3. Freie Fettsäuren

Bei den Stoffwechselvorgängen des Lipidstoffwechsels kommt den Freien Fettsäuren (FFS), wie auch schon aus II, 2 ersichtlich, eine zentrale Bedeutung zu.

### a Vorkommen und Umsatz der FFS

Die Existenz der FFS im Serum war schon 1924 von Szent-Gyorgyi und Tominaga entdeckt worden (102). Vor über 20 Jahren wurde von verschiedenen Forschern (34 u.a.) die Rolle der FFS im Stoffwechsel beleuchtet. So war erkannt worden, daß die FFS die wichtigste Fettransportform darstellen, in welcher Fette vom Fettgewebe zu den Organen überführt werden, um dort für den Betriebs- und Baustoffwechsel zur Verfügung zu stehen. Die Konzentration der FFS ist dabei abhängig vom physiologischen Status des Organismus (102).
Sie bilden normalerweise im Serum mit 300-700 uval/1 (8-20 mg/100ml) eine sehr kleine Fraktion, die sich jedoch durch eine extrem hohe Umsatzrate auszeichnet. Ihre Halbwertszeit beträgt nur ungefähr 2 Minuten (78, 87, 89). Dies entspricht einem täglichen Lipiddurchsatz von etwa 200g (78, 89, 102). Die Fettsäuren sind Monocarbonsäuren und als solche ausgesprochen oberflächenaktive Substanzen. Sie würden in freier Form auf Grund ihrer Seifenwirkung zur Zerstörung biologischer Membranen führen (23, 67). Aus diesem Grund liegt der Großteil der Fettsäuren verestert vor. Die kleine Fraktion der FFS wird gebunden transportiert.

#### aa Bindung an Albumin (23, 78, 79, 102)

Im Serum sind 94% der FFS an Albumin gebunden. Die Kapazität beträgt etwa zwei Mol FFS je Mol Albumin. Bei niedrigem Albuminspiegel ist die Kapazität entsprechend begrenzt.

bb Bindung an Lipoproteine (78, 102)

Alpha- und beta-Lipoproteine können in geringem Maße am Transport der FFS teilnehmen.

b Synthese und Abbau der Fettsäuren

Baustein der Fettsäuresynthese sind Acetyl-CoA und Malonyl-CoA. Der eigentliche Synthesemechanismus vollzieht sich an einem Multienzymkomplex. Den genauen Ablauf der Reaktion siehe bei Buddecke (23). Die de-novoSynthese findet dabei im Cytoplasma der Zelle, die Kettenverlängerung und der Fettsäureabbau in den Mitochondrien statt.
Der schrittweise Fettsäureabbau wird als beta-Oxidation bezeichnet, wobei als Endprodukt Acetyl-CoA-Moleküle entstehen. Diese werden u.a. zur Energiegewinnung im Citratcyclus und in der Atmungskette weiterverwertet. Der Energiegewinn beträgt beispielsweise je Mol Palmitinsäure 131 ATP (23, 79).

c Regulation der Fettsäuresynthese (23)

Die Fettsäuresynthese ist erstens an das Vorhandensein von ATP gebunden. Als zweites ist die Bereitstellung von $NADPH_2$ notwendig. $NADPH_2$ wird im Pentosephosphatcyclus durch das Malatenzym und durch die Isocitrat-Dehydrogenasereaktion gebildet, woraus sich die Abhängigkeit der Fettsäuresynthese vom Glucoseumsatz ergibt. Bei unzureichender $NADPH_2$-Produktion werden aus Acetyl-CoA über Acetoacetyl-CoA Ketonkörper gebildet.
Das Schrittmacherenzym der Fettsäuresynthese, die Acetyl-CoA-Carboxylase, wird durch langkettige Acyl-CoA-Verbindungen gehemmt. Insulin steigert dagegen die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase.

d Kurze Zusammenfassung der Stoffwechselwege der FFS (89)

Die FFS können in der Zelle entweder abgebaut oder wiederverestert werden. Dabei stehen folgende Wege zur Verfügung:
- beta-Oxidation (siehe oben)
- Oxidation über die Bildung von Ketonkörpern in der Leber
- Veresterung mit Glycerin im Fettgewebe und Speicherung
- Veresterung mit Glycerin in der Leber und Einbau in Lipoproteine
- Veresterung mit Glycerophosphorsäure zu Glycerophosphatiden,
  mit Sphingosin zu Sphingolipiden und
  mit Cholesterin zu Cholesterinestern
  zur Verwendung in Lipoproteinen und in biologischen Membranen.

e Lipogenese und Lipolyse

Da beide Prozesse im Fettgewebe ständig nebeneinander ablaufen, sollen sie hier auch gemeinsam besprochen werden. Beim Aufbau der Triglyceride wird alpha-Glycerophosphat mit drei Molekülen Fettsäuren verknüpft. Dabei werden ungesättigte Fettsäuren schneller umgesetzt als gesättigte (78). Die Eigenschaften der gebildeten Neutralfette sind dabei von der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad der Fettsäuren abhängig (23).
Die Mobilisierung von Depotfett geschieht durch Hydrolyse der Triglyceride zu FFS und Glycerin. An diesem Abbau sind verschiedene Gewebslipasen beteiligt. Den Abbau, der an Lipoproteine gebundenen Triglyceride, katalysiert eine Lipoproteinlipase, der sogenannte Klärfaktor (78, 105).

f Regulation der Lipolyse

Die regulierenden Faktoren der Lipolyse und damit der Konzentration der FFS im Serum sind sehr bedeutsam für die unter pathologischen Bedingungen, beispielsweise im Verbrennungsschock, beobachteten Veränderungen.

Die Aktivität der Triglyceridlipase wird durch den Spiegel von 3'5'-cyclo-AMP im Depotfett bestimmt. Auch der Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt die Fettsäurefreisetzung, da vorhandene Glucose die Wiederveresterung im Fettgewebe über alpha-Glycerophosphat reguliert (24). Raderecht (78) spricht in diesem Zusammenhang von einem sogenannten "Glucose-Fettsäure-Cyclus". Das heißt, mit einem physiologischen Anstieg des Glucosespiegels ist ein Abfall der FFS verbunden und umgekehrt. Dieser Grundmechanismus unterliegt zusätzlich einer hormonellen Steuerung.
Bei den Hormonwirkungen auf die Lipolyse ist zu unterscheiden zwischen schnellen Wirkungen, bei denen dem 3'5'-cyclo-AMP eine grundlegende Bedeutung zukommt, und langsamen Hormonwirkungen, bei denen man eine Enzyminduktion über die Stimulierung der RNS-Synthese beobachtet (78, 105).

Eine rasch einsetzende Lipolyse bewirken insbesondere Adrenalin, Noradrenalin, Glucagon und ACTH, wobei die ersten drei die ausgeprägteste Wirkung entfalten. Glucocortikoide gehören ebenso wie ACTH, STH und TSH zu den langsam wirkenden Hormonen. Beim STH beispielsweise steigt der Fettsäurespiegel nach einer Latenzzeit von ungefähr vier Stunden (105).
Ein weiteres lipolytisch wirkendes Hormon der Hypophyse ist das beta-Lipotropin (beta-LPH), welches wie ACTH durch Dexamethason supprimierbar ist (97).
Insulin steigert als einziges Hormon die Lipogenese (105).

Die folgende Tabelle ist eine Zusammenstellung der Faktoren, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen können (23, 24, 25, 33, 59, 78, 97, 105).

| | Steigerung der Lipolyse | Hemmung der Lipolyse | Steigerung der Lipogenese |
|---|---|---|---|
| Metaboliten | | Glucose<br>Lactat<br>Pyruvat<br>Ketonkörper | Glucose |
| Hormone mit Beteiligung von 3'5'cyclo-AMP | Adrenalin<br>Noradrenalin<br>Glucagon<br>ACTH | Insulin<br>Prostaglandine (niedere Dosen im Fettgewebe) | Insulin<br>Prostaglandine (hohe Dosen im Fettgewebe) |
| Hormone mit Stimulierung der RNS--Synthese (Enzyminduktion) | Glucocortikoide<br>ACTH (adrenocorticotropes Hormon)<br>STH (somatotropes Hormon)<br>TSH (thyreotropes Hormon)<br>beta-LPH (Lipotropin)<br>Thyroxin | | |
| Hormone mit Beeinflussung der Permeabilität von Membranen | | Insulin | Insulin |
| chemische Effektoren | Coffein<br>Theophyllin | Nicotinsäure<br>Salicylate | |

## g Ungesättigte Fettsäuren

Im Stoffwechsel wichtige ungesättigte Fettsäuren sind die Palmitoleinsäure, die Ölsäure, die Linolsäure, die Linolensäure und die Arachidonsäure. Ihre Bedeutung für die Strukturlipide und die Lipide des Plasmas ist oben bereits beschrieben worden.

### aa Autoxidation

Die ungesättigten Fettsäuren sind ausgesprochen instabil. Sie autoxidieren vor allem bei Mangel an Antioxidantien, wie $NADPH_2$ oder Glutathion relativ leicht. Auch dem Vitamin E kommt eine Schutzfunktion zu. Bei der Autoxidation entstehen toxische Peroxide (79).

### bb Bedeutung essentieller Fettsäuren

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure können nicht im Organismus des Menschen beziehungsweise der Ratte synthetisiert werden. Ein Mangel führt im Tierversuch zu folgenden Symptomen (113):
Dermatose mit Schuppung, Haarausfall und Schwanznekrose, erhöhte Wasserabgabe durch Haut und Lungen, Veränderungen der Niere, Störung von Wachstum und Fertilität. Weiter entwickelt sich eine leichte Anämie und die Wundheilung ist gestört. Auch beim Menschen treten unter extremen Bedingungen klinische Symptome auf, wie Hautveränderungen, Anämie, Thrombocytopenie und verzögerte Wundheilung (113). Die essentiellen Fettsäuren sind von Bedeutung für die Zellmembranstruktur und sind wichtiger Bestandteil von Phospholipiden (33).

h Prostaglandine

Die Prostaglandine sind hochstoffwechselaktive Substanzen. Sie werden aus langkettigen, ungesättigten Fettsäuren, wie Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure gebildet (23, 33, 78).

aa Synthese und Freisetzung (23)

Reizung oder Schädigung von Zellmembranen führt zur Synthese von Prostaglandinen, wobei verschiedene Hormone wie Bradykinin, Acetylcholin oder Histamin sowohl die Synthese als auch die Freisetzung steigern.

bb Wirkungsmechanismus und Stoffwechseleffekte

Die Prostaglandine wirken über das Adenyl-Cyclassystem (23). Dabei erhöhen oder hemmen sie die Aktivität der 3'5'-Adenosin-mono-phosphat-cyclase in Abhängigkeit von den Geweben (78). Die Stoffwechselwirkungen sind daher sehr vielfältig. Sie hemmen beispielsweise die Lipolyse im Fettgewebe, sie steigern die Adrenalinausschüttung und führen zur Dilatation der Gefäße (Prostaglandin E)(23, 78). Da eine endgültige Erforschung der Wirkungen der Prostaglandine noch aussteht, möchte ich mich auf diese kurze Beschreibung beschränken. Raderecht (78) weist noch auf einen möglichen Zusammenhang mit der Thrombosebereitschaft hin. Bei einem relativen Linolensäuremangel kommt es zum Abfall von Prostaglandin $E_1$ und damit zu einer erhöhten Thrombocytenaggregation.

## 4. Funktion der Freien Fettsäuren

### a Bedeutung der FFS im Energiestoffwechsel

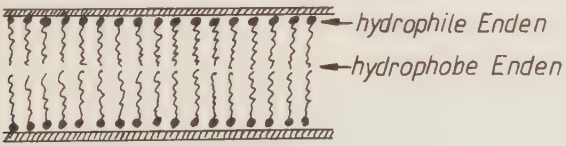
Im Nüchternzustand beziehen alle Organe, außer Gehirn, Erythrocyten und Nierenmark, ihre Energie aus FFS. Auch im Normalstoffwechsel ist die Bedeutung der aus dem Fettgewebe freigesetzten Fettsäuren durchaus der Glucose gleichzusetzen. Dabei bestehen zwischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel sehr enge Beziehungen (105).
Ein hoher Spiegel an FFS führt zur Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, wobei vor allem die Steigerung des Verhältnisses gesättigte zu ungesättigte Fettsäuren eine Entkopplung bewirkt (103). Die Folge ist eine ineffektive Energiegewinnung.

### b Biologische Membranen

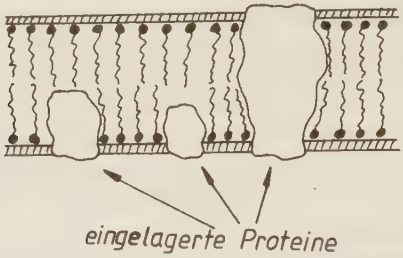
Membranen sind essentiell für die Funktion lebender Zellen. Sie umgeben als sogenannte Zellmembran die gesamte Zelle. Außerdem sorgen sie für eine Kompartimentierung innerhalb der Zelle. Zu diesen cytoplasmatischen Membranen gehören Kernmembranen, mitochondriale Membranen, lysosomale Membranen usw. (44).
Die heute gültige Theorie diskutiert zwei Membranmodelle (48):

#### aa Die Unit-Membrane (31, 32)

Für dieses Modell wird eine regelmäßige Lipiddoppelschicht angenommen, auf welche Proteine aufgelagert sind.



bb Das Fluid-Mosaic-Modell (101)




Auch nach diesem Modell bilden Phospholipide eine Lipiddoppelschicht. Die polaren Gruppen befinden sich dabei auf Außen- und Innenseite der Membran, während die apolaren, hydrophoben Enden in der Mitte zusammenstoßen (44). In dieser Doppelschicht können Lipideinzelmoleküle wie Phospholipide, Cholesterin, Glycolipide und Triglyceride, Transversalbewegungen ausführen (23). Außerdem sind Proteine eingelagert (44). Teilweise durchsetzen diese Proteine beziehungsweise Glycoproteine die Membran vollständig. Diese sogenannten Tunnelproteine wirken als Transportsysteme. An der Oberfläche der Membran lokalisierte Kohlenhydrate sind Bestandteile von Rezeptoren; sie dienen der Zelladhäsion und der Zellerkennung (23).

cc Ungesättigte Fettsäuren und Fluidität

Der Anteil ungesättigter Fettsäuren an den Phospholipiden der Membran beeinflußt die Fluidität und damit die Permeabilität wesentlich. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Zahl der ungesättigten Bindungen und der Permeabilität für Carrier-Moleküle (44, 49). Außer durch den Sättigungsgrad der Fettsäuren wird die Fluidität der Membranen durch den Cholesteringehalt bestimmt (49).

dd Stofftransport

Zusätzlich zu einem passiven Stofftransport durch Diffusion, der vorzugsweise für lipidlösliche Substanzen sowie für Sauerstoff und Wasser verwirklicht ist, existieren an der Zellmembran Transportsysteme, die zum einen relativ schnell und zum anderen auch gegen Konzentrationsdifferenzen befördern können (23). Dies geschieht mit Hilfe von Transportmolekülen, sogenannten Carriers. Die Carrier binden dabei das zu transportierende Molekül, diffundieren mit diesem zusammen durch die Membran und geben es auf der anderen Membranseite wieder ab (23, 44). Charakteristika von Carriertransporten sind die begrenzte Kapazität, die hohe Spezifität, die mögliche Hemmung und die Energieabhängigkeit (23).

ee Die Natriumpumpe und die $Na^+$-$K^+$-ATPase

Als Beispiel für einen Carriertransport möchte ich hier die Natriumpumpe besprechen. Sie sorgt für eine niedrige Natriumkonzentration innerhalb der Zelle durch laufendes Herauspumpen von Natriumionen. Im Austausch werden Kaliumionen in die Zelle transportiert (23).
Das Funktionieren der Natriumpumpe ist wesentlich für das Potential von Zellmembranen und damit zum Beispiel für die normale Funktion von Nervenzellen (91), für einen normalen osmotischen Druck innerhalb der Zellen und folglich für das Zellvolumen. Bei Ausfall oder Beeinträchtigung der Natriumpumpe kommt es zum Anschwellen der Zellen (48).
Der gekoppelte Transport von Natrium und Kalium ist abhängig von der membrangebunden $Na^+$-$K^+$-ATPase (48). Die Aktivität dieses Enzyms wird beeinflußt durch die Fluidität der Membran und somit auch vom Fettsäuremuster. Dabei aktivieren ungesättigte FFS mit einer Kettenlänge von C16 bis C18 die ATPase von Leberzellen (als Beispiel) am effektivsten, wobei das Angebot essentieller Fettsäuren im Plasma die Konformation der Lebermembranen und die ATPase-Aktivität ändert (49). D.h., es besteht eine positive Korrelation zwischen

dem Spiegel ungesättigter FFS und der Aktivität der $Na^+$-$K^+$-ATPase.

c Erythrocytenfunktion und FFS

aa Lipidaustausch

Auch der Erythrocyt ist von einer Lipiddoppelmembran umgeben, in welche Proteine eingebaut sind. Eine vollständige Lipidsynthese findet in reifen Erythrocyten jedoch nicht statt (78). Aus diesem Grund werden Membranlipide mit Lipiden des Plasmas ausgetauscht, wobei vor allem Cholesterin, Phosphatide, Lysophosphatide und FFS beteiligt sind (78, 110). Besonders die albumingebundenen FFS unterliegen einem raschen und reversiblen Austausch (38, 78). Ein Schema des Lipidaustausches siehe folgende Seite!

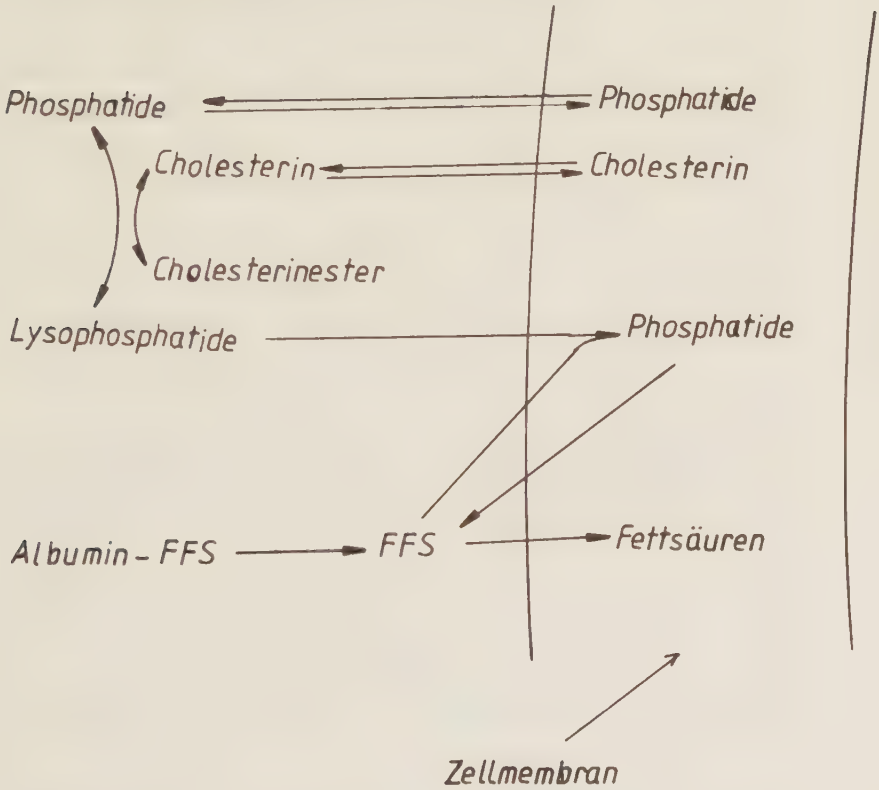
bb Die Fluidität der Erythrocytenmembran

Die Fluidität wird einerseits vom Cholesteringehalt beeinflußt (78). Außerdem wird die Fluidität und damit auch die Stabilität der Membran durch ungesättigte Fettsäuren begünstigt (78, 80). Die FFS werden nach Mulder und van Deenen (73) in Erythrocytenphopholipide eingebaut. Dabei ist besonders das Verhältnis gesättigte zu ungesättigten Fettsäuren in den Phospholipiden von Bedeutung für die Fluidität; ein hoher Anteil ungesättigter Fettsäuren begünstigt die Fluidität (78).

cc Hämolyse

Eine Hämolyse wird vor allem verursacht durch eine Änderung der Membranpermeabilität oder durch eine abnorme Fragilität der Erythrocyten (110). Die Permeabilität ist dabei abhängig von der Fluidität und somit von der ATPase-Aktivität der Membran (110), welche, wie von Harth (48) beschrieben, in direktem Zusammenhang stehen.

Lipidaustausch
Plasma ⇄ Erythrocytenmembran
(modifiziert nach Raderecht[78] )



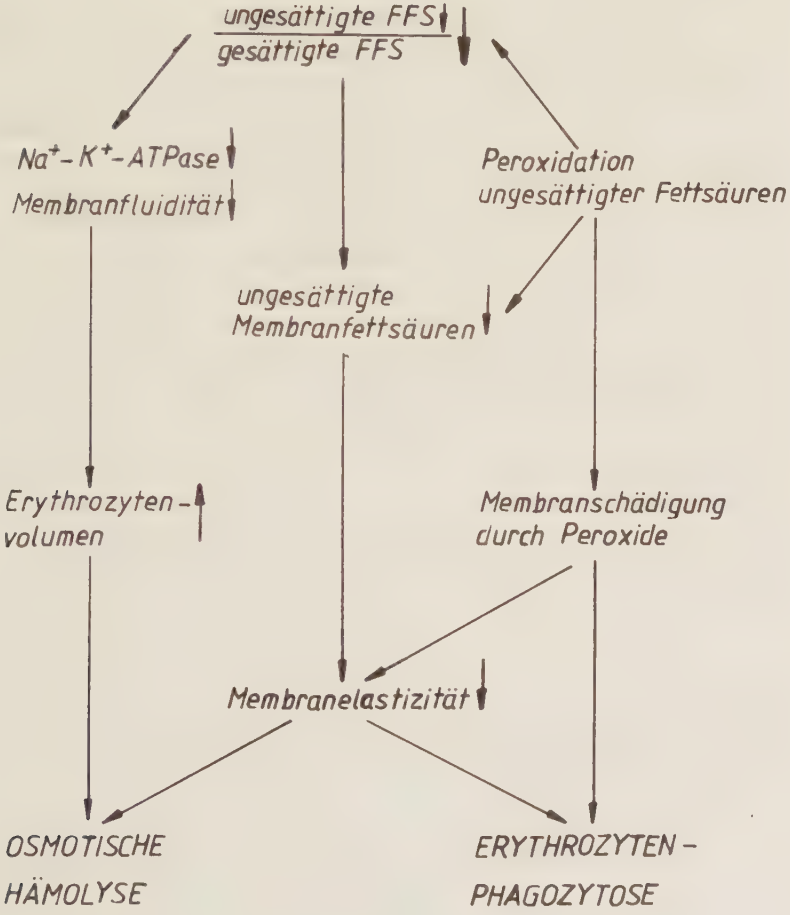

FFS = freie Fettsäuren

Eine Fragmentation, d.h. der Verlust von Membranbestandteilen, führt zu einer erhöhten Hämolyserate in Folge einer Abnahme der Membranelastizität (78). Dies ist u.a. möglich durch einen Lipidverlust oder auch durch direkte Membranschädigung beispielsweise bei Peroxidation der Membranlipide (110).
Die Erythrocytenphagozytose ist ein weiterer Hämolysefaktor, der vorzugsweise geschädigte Zellen, wie z.B. Erythrocyten mit erhöhter Membranpermeabilität, betrifft (110).
(Schema "Hypothetischer Hämolysemechanismus" siehe nächste Seite)

d Thrombocytenfunktion und FFS

Die Thrombocyten nehmen langkettige, albumingebundene FFS aus dem umgebenden Medium auf (52). Dabei sind die Adhäsivität und damit die Thrombocytenaggregation abhängig von der Fettsäurezusammensetzung. Hoak et al. (52) postulieren dabei Veränderungen an den Thrombocytenmembranen. Hohe Spiegel gesättigter freier Fettsäuren bei niedrigem Spiegel ungesättigter freier Fettsäuren fördern die Aggregation der Thrombocyten (22, 39, 52) und damit die Thrombosetendenz (81). Auch die Aktivität des Plättchenfaktors 3 hängt vom Grad der Sättigung der Fettsäuren ab (16, 39). Nach Bucher (22) erscheint es möglich, daß eine durch Catecholamine bedingte Lipolyse und somit ein Anstieg der FFS die Initialzündung für eine lokale Thrombose darstellt.
Außerdem wird eine erhöhte Thrombocytenaggregation verursacht durch eine Acidose, ADP, Serotonin und freiliegendes Kollagen (70).
Prostaglandin $E_1$ hemmt die ADP induzierte Thrombocytenaggregation. Diese Tatsache führt möglicherweise bei Linolensäuremangel und damit vermindertem Prostaglandin $E_1$ zu einer gesteigerten Aggregationsbereitschaft (78).

# Hypothetischer Hämolysemechanismus bei verminderten ungesättigten FFS



Die Folgen der erhöhten Aggregation sind schwere Störungen der Mikrozirkulation und damit Schädigungen der Lunge und anderer Organe (70).

e Lungenfunktion und Surfactant

Eine normale Lungenfunktion ist abhängig von der Oberflächenspannung der Lungenalveolen. Die Oberflächenspannung wird vom Surfactant aufrechterhalten. Diese Oberflächenschicht der Alveolen besteht aus Phosphatiden, deren Fettsäuren alle gesättigt sind (78). Die Bildung der Phosphatide mit gesättigten Fettsäuren ist stark energieabhängig. So führt jede Art von Sauerstoffmangel und damit jede Art einer Zirkulationsstörung zum Mangel an Surfactant zu Funktionsstörungen im Bereich der Alveolen (78). Mikrozirkulationsstörungen der Lunge haben ihre Ursache zum Beispiel in der Bildung von Thrombocytenaggregaten (12, 70). Die Folgen sind Atelektasenbildung und schließlich durch Störung des Flüssigkeitsaustausches das Lungenödem (12, 29, 70, 78).

f Mitochondrien und FFS

Der Einfluß der freien Fettsäuren auf die Mitochondrienfunktion ist von mehreren Autoren beschrieben worden. Ein Anstieg der FFS korreliert dabei mit dem vermehrten Auftreten von morphologisch veränderten Mitochondrien (75). Besonders ein Anstieg im Verhältnis gesättigter zu ungesättigten, langkettigen FFS führt zu nachweisbaren Veränderungen der Mitochondrien mit Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (103).

## 5. Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit

### a Verlauf nach ausgedehnten Verbrennungen

In den ersten Tagen wird das Bild bestimmt durch die Ödembildung, durch Störungen der homöostatischen Regulation der Herz-Kreislauf-, der Lungen-, der Leber- und der Nierenfunktion (Verbrennungsschock)(4). Ab dem dritten Tag nach Verbrennung sind vor allem eine Polyurie, Urämie und eine Anämie zu beobachten (65). Nach ungefähr einer Woche stehen dann das Energiedefizit, eine negative Stickstoffbilanz und Wundheilungsstörungen im Vordergrund (65). In der Spätphase kommt es häufig zu Septikämien in Folge Resistenzminderung des Organismus (4, 64).

### b Energiehaushalt

Wegen eines anhaltenden Flüssigkeitsverlusts durch Verdunstung kommt es bei ausgedehnten Verbrennungen zu einem enormen Energieverlust (4). Die Wärmeproduktion ist jedoch über den Energiebedarf gesteigert (24), d.h. es entsteht ein Hypermetabolismus (6, 111). Sowohl eine anhaltend hohe Catecholaminausschüttung (111) als auch ein Mangel an essentiellen Fettsäuren könnte den Hypermetabolismus verursachen (4).

### c Kohlenhydratstoffwechsel (107)

Adrenalinfreisetzung führt zu einer initialen Hyperglycämie (36, 50). Die Hypoxie bedingt eine Störung des oxidativen Kohlenhydratabbaus. Dies führt zum Anstieg der Milchsäure und der Brenztraubensäure und durch Erschöpfung des Leberglycogens zur Hypoglycämie. Die Hypoglycämie sowie der relative Insulinmangel (6, 78) und das damit verbundene geringe Glucoseangebot in der Zelle führt zum einen zu einer verminderten Bereitstellung von $NADPH_2$ aus dem Pentosephosphatcyclus und damit zur Hemmung der Lipogenese. Zum anderen werden die FFS zum Hauptenergielieferanten (78).

d Eiweißstoffwechsel

Bei Verbrennungen mittlerer Ausdehnung geht aus dem intravasalen Raum eine Eiweißmenge verloren, welche doppelt so groß ist wie der gesamte Plasmapool (4). Vorwiegend sind dabei Albumine betroffen, was ein Absinken des kolloidosmotischen Druckes zur Folge hat (65). Außerdem kommt es zur verstärkten Gluconeogenese aus Aminosäuren und damit zu einem erhöhten Eiweißabbau (30, 96). Therapeutisch kann die dadurch entstehende negative Stickstoffbilanz nicht ausgeglichen werden (65).

e Fettstoffwechsel

Die Umschaltung auf anaeroben Stoffwechsel im Verbrennungsschock durch Hemmung des Citratcyclus (35) bewirkt eine gesteigerte Lipolyse.

aa Fettsäuremobilisation

Der Anstieg der freien Fettsäuren im Schock, speziell auch im Verbrennungsschock, ist von vielen Autoren beschrieben worden (19, 24, 26, 41, 53, 100, 106). Die Mobilisation der FFS ist dabei exzessiv, also über dem kalorischen Bedarf (24). Der Spiegel der FFS korreliert außerdem mit der Schwere der Verbrennung (24, 26). Die FFS stellen somit einen wichtigen Parameter im Postaggressionsstoffwechsel dar, mit dessen Hilfe das Ausmaß des Streßzustandes beurteilt werden kann (46).
Eine Ursache der gesteigerten Lipolyse liegt in der veränderten Hormonfreisetzung im Streß oder auch im Verbrennungsschock. Nach einem schweren Verbrennungstrauma kommt es im Organismus zum Anstieg der katabolen Hormone. So steigt insbesondere die Catecholaminkonzentration exzessiv (2, 14, 78, 111). Weiter werden ACTH (65), Glucocorticoide (6, 78), Glucagon (6, 100), Schilddrüsenhormone (78) und das Wachstumshormon (78, 100) vermehrt sezerniert. Außerdem beobachtet man nach schweren Verbrennungen einen

relativen Insulinmangel (2, 6). Die dadurch verminderte Glycolyse und der verminderte Durchsatz im Pentosephosphatcyclus (siehe oben) senkt die Fettsäuresynthese.

bb Ketogenese

Die Fettsäuren werden über die beta-Oxidation bis zum Acetyl-CoA abgebaut. Die exzessive Lipolyse, die Hemmung der Fettsäuresynthese und die Hemmung des Citrat-Cyclus (30, 35) führt zur vermehrten Synthese von Ketonkörpern in der Leber. Die gesteigerte Ketogenese nach Verbrennungen und anderen Schockformen wurde von vielen Autoren beschrieben (5,30). Die Folge zusammen mit dem Anstieg der Milch- und Brenztraubensäure (30) ist schließlich eine metabolische Acidose (4).

cc Weitere Veränderungen des Lipidstoffwechsels

Außer einer Hyperlipazidämie ist eine Hypertryglyceridämie nach 8 Stunden (65, 100), bedingt durch eine vermehrte Synthese in der Leber (100), beschrieben worden. Andere Autoren fanden keine Veränderungen der Triglyceride nach Verbrennungen (13). Außerdem sind Cholesterin, beta-Lipoproteine und Phosphatide nach 8 Stunden erhöht (65). Im weiteren Verlauf der Verbrennungskrankheit wird ein erniedrigter Spiegel an beta-Lipoproteinen, Cholesterin und Phospholipiden gefunden (13).

dd Einfluß erhöhter Hormonspiegel auf das Muster der FFS

Unter physiologischen Bedingungen wird bei der Umstellung auf Fettverbrennung hauptsächlich Palmitinsäure und Ölsäure mobilisiert, während der Anteil an Linolsäure verringert ist (105). Noradrenalin steigert jedoch sehr schnell (innerhalb von 15 Minuten) den Spiegel der Ölsäure und der Linolsäure, während Stearin- und Palmitinsäure prozentual vermindert erscheinen (57).

Ein normalerweise geringer Lipoproteinabbau beinhaltet einen Spareffekt für die Linolsäure. Dieser Effekt geht infolge schwerer Stoffwechselstörungen verloren, so daß es zum Verlust von Linolsäure kommt (61). Ein erhöhter Tyroxinspiegel führt zum vermehrten Fettsäureabbau, wobei die Linolsäure eingeschlossen ist, sowie zur Lipolyse von Depotfett, wodurch hauptsächlich gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren betroffen sind (60). Die Folge ist insgesamt ein im Aggressionsstoffwechsel verminderter Linolsäurespiegel. ACTH verändert die Fettsäuremuster von Cholesterinestern und Phospholipiden dergestalt, daß es zum Anstieg der Linolsäure und zum Abfall der Ölsäure kommt. Außerdem wird der Palmitinsäuregehalt der Triglyceride erhöht (62).

f Permeabilitätsstörungen

Im Verlauf der Verbrennungskrankheit ist sowohl im verbrannten Gewebe als auch in nicht direkt von der Verbrennung betroffenen Organen, eine mikrovaskuläre Permeabilitätserhöhung zu beobachten (4). Verschiedene Mediatoren, welche die erhöhte Permeabilität verursachen, werden diskutiert. Die Wirkung von Histamin ist nur in der Frühphase der Verbrennung wichtig (4), da sich der Plasmahistaminspiegel rasch normalisiert (65). Für die in der Spätphase der Verbrennung beobachteten Permeabilitätserhöhungen werden u.a. Bradykinin, RNS, 5-Hydroxytryptamin als Mediatoren diskutiert (4).
Ein weiterer wichtiger Faktor ist möglicherweise Prostaglandin $E_2$. In verbranntem Gewebe sind Konzentrationen nachgewiesen worden, die weit über den Werten liegen, für welche vasodilatatorische Effekte beschrieben worden sind (4). Auch die unten beschriebene Bildung von Plättchenaggregaten im Zusammenhang mit Prostaglandinen ist wahrscheinlich von Bedeutung für die, nach einem schweren Trauma, erhöhte Kapillarpermeabilität speziell der Lunge. Aus den Plättchenaggregaten wird u.a. Serotonin freigesetzt (107),

welches als Mediator der Permeabilitätserhöhung oben beschrieben wurde.

g Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen

Aufgrund der Stimulierung des sympathoadrenalen Systems, sowie durch Änderung der Suspensionsstabilität und der Fließeigenschaften des Blutes, kommt es bei allen Formen des Schocks zu Störungen der Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn (19, 72, 107). Da Adrenalin beim Menschen vor allem den Venolentonus erhöht, ist die Folge einer Adrenalinausschüttung eine Blutansammlung in der Peripherie mit Abschneiden vom Gesamtkreislauf (19). Die Konsequenz ist eine Verringerung des venösen Rückstroms. Dies führt wiederum zum Absinken des Herz-Minuten-Volumens mit weiterer Stimulierung des sympathoadrenalen Systems (19, 72). Schema "Circulus vitiosus des Schocks" siehe nächste Seite! Dieser Circulus vitiosus wird in Gang gehalten durch die Mikrozirkulationsstörung, welche nach Art einer positiven Rückkoppelung wirkt (72).
Im Folgenden möchte ich auf einige wesentliche Ursachen und Folgen der Mikrozirkulationsstörung eingehen.

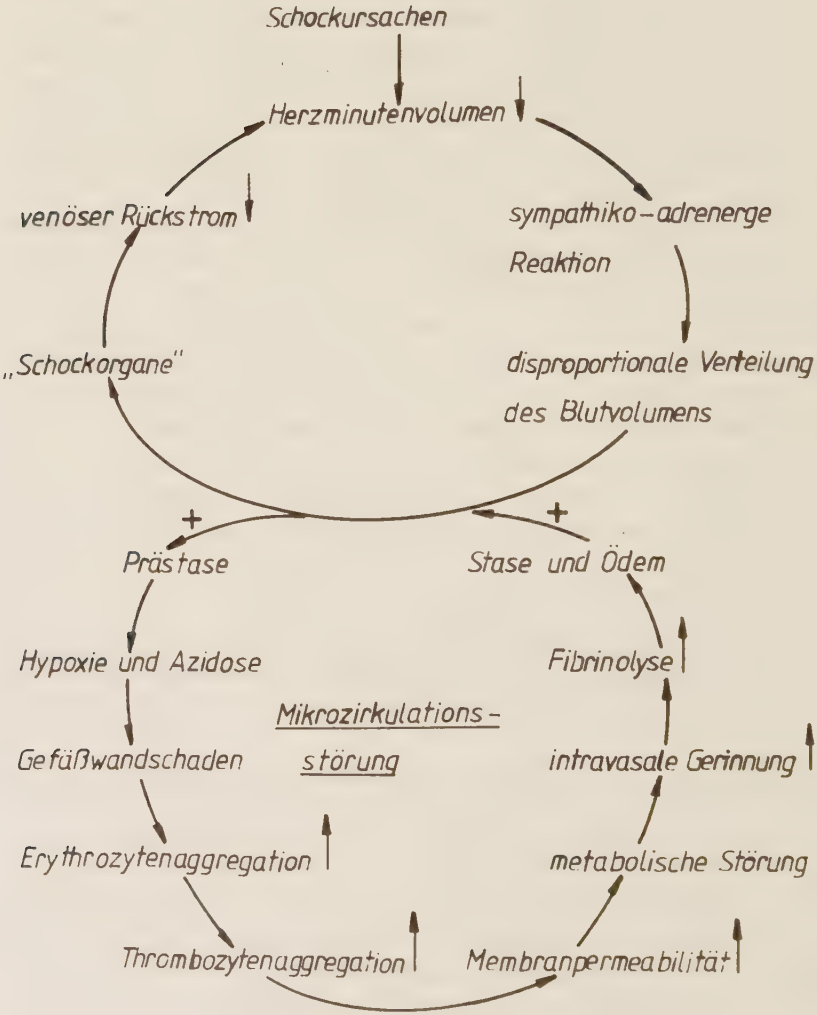
aa Erythrocytenaggregation

Die Erythrocytenaggregation (Sludge) ist im wesentlichen bedingt durch die im Schock verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen (107).
Mögliche Ursachen der Hämolyse (42) siehe unter II, 4 c.

bb Permeabilitätsstörungen siehe II, 5 f

## Circulus vitiosus des Schocks

*modifiziert nach Meßmer(72) und Gedigk(43)*



cc Thrombocytenaggregation

Die im Verbrennungsschock und anderen Schockformen gesteigerte Thrombocytenaggregation ist bereits von vielen Autoren bestätigt worden (12, 17, 19, 70). Als Ursachen wurden die Acidose, ADP, Serotonin, freiliegendes Kollagen der Endothelien sowie Wirkungen der Prostaglandine diskutiert (70). Außerdem weist Raderecht (78) auf die Tatsache hin, daß ein Linolensäuremangel zu einer erhöhten Thrombocytenaggregation führt (siehe auch II, 4 d). Die entstehenden Thrombocytenaggregate werden bevorzugt in den Lungenkapillaren abgefangen (107) (siehe auch II, 5 h).

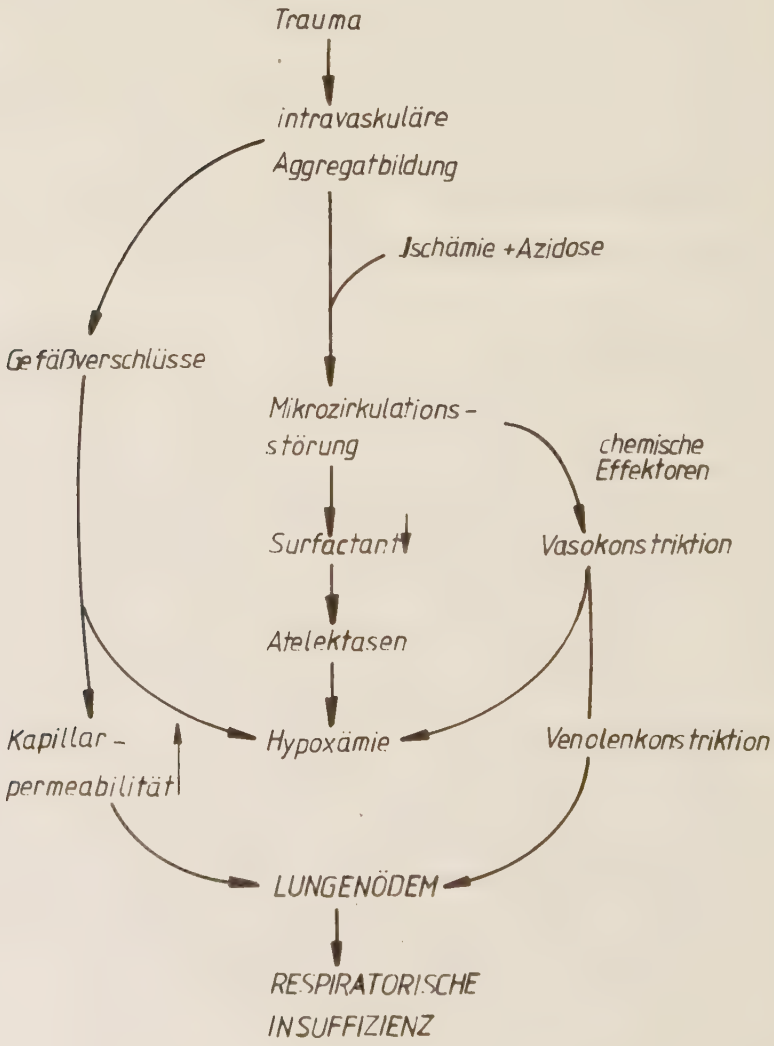
h Organveränderungen im Verbrennungsschock

aa Störungen der Lungenfunktion

Störungen der Lungenfunktion sind für 50 % der Mortalität nach schweren Verbrennungen verantwortlich (29). Die Veränderungen der Lunge sind vor allem gekennzeichnet durch Atelektasenbildung und ein intraalveoläres und interstitielles Ödem (12, 19, 70). Die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen sind dabei noch nicht restlos geklärt. Bekannt ist, daß Mikrozirkulationsstörungen und Hypoxie die Ausbildung von Atelektasen fördern (78). Dabei kommt dem Surfactant der Lunge eine wesentliche Bedeutung zu. So wurde von Cooper et al. (29) eine Zerstörung des Surfactant der Lunge nach Verbrennungen beschrieben, wobei eine erhöhte Kapillarpermeabilität, eine Suppression durch FFS des Plasmas oder eine erhöhte Lipaseaktivität als Ursache diskutiert werden. Die erhöhte Kapillarpermeabilität, bedingt u.a. durch intravaskuläre Thrombocytenaggregate und daraus freigesetztes Serotonin, führt schließlich zum Lungenödem (12, 29). Schema "Hypothetischer Mechanismus der Lungenveränderungen" siehe nächste Seite!

# Hypothetischer Mechanismus der Lungenveränderungen nach Schock und Trauma

*modifiziert nach Berman (12)*



bb Störungen der Nierenfunktion

In den ersten drei Tagen nach Verbrennung beobachtet man eine Oligurie (65). Dabei kommt es durch eine hohe Catecholaminausschüttung zu einer vasokonstriktorisch bewirkten Minderdurchblutung der Niere; Blutdruckabfall und kortikale Nierenischämie können hierbei zu einer Senkung des effektiven Filtrationsdrucks bis auf null führen, mit der Folge einer Oligoanurie der "Niere im Schock". Intravasale Erythrocytenaggregate und Fibrinthromben können eine weitere Verschlechterung der kortikalen Ischämie bewirken (21). Morphologisch zeigen sich reversible Tubulusveränderungen: Hydropische Degeneration, trübe Schwellung und Nekrose (21), d.h. eine Tubulopathie (19). Eine zwei bis drei Wochen anhaltende Eiweißausscheidung so wie Störungen der Enzymsysteme der Tubulusepithelien weisen auf Schädigung sowohl der Glomerulusmembrane als auch der Tubulusepithelien hin (65).

cc Veränderungen der Leber

Morphologisch beobachtet man nach schweren Verbrennungen eine Fettinfiltration der Leber (26). Außerdem sind herdförmige Nekrosen und Fibrinthromben nachweisbar (19). Dabei sind u.a. durch Catecholamine freigesetzte Fettsäuren ursächlich beteiligt (26). Ein Anstieg der Transaminasen, welcher auf eine Membranschädigung hinweist, wurde von einigen Autoren beschrieben (68, 69). Die Folgen einer Leberschädigung zeigen sich im Anstieg der FFS und von Lactat im Serum, sowie im Abfall von Proteinen und besonders von Blutgerinnungsfaktoren (23). Zusammengefaßt ist die Leber mit der Mobilisierung von Energiereserven, der Bereitstellung von Gerinnungsfaktoren sowie mit der Funktion des RES (siehe unten) an der Pathophysiologie des Schocks beteiligt (107).

dd Störungen der Funktion des Retikulo-Endothelialen-
-Systems (RES)

Durch Schädigung des RES ist die Widerstandskraft des Patienten gegen Infektionen und Toxine nach Verbrennungen herabgesetzt (4, 104). So gehören Infektionen auch heute noch zu den wesentlichen Todesursachen nach Verbrennungen (4). Die Fähigkeit des RES zur Phagocytose ist hierbei deutlich vermindert (115). Folgende pathophysiologische Mechanismen sind u.a. möglich, durch die nach Verbrennung eine RES-Hemmung verursacht werden kann (4): 1) Eine Mikrozirkulationsstörung 2) RES-Unterdrückung durch erhöhte Sekretion von ACTH und Corticoiden 3) verminderte Durchblutung der hauptsächlichen RES-Organe (Leber und Milz). Neben einer RES-Hemmung wurden nach einem Verbrennungstrauma niedrige Serumwerte von Immunglobulinen festgestellt (4), wobei insbesondere die IgG-Fraktion vermindert ist (65).
Alle diese Fakten zusammen erklären die große Sepsishäufigkeit nach einem Verbrennungstrauma.

i Toxine

Das Auftreten eines Verbrennungstoxins ist von mehreren Untersuchern beschrieben worden (1, 47, 92, 93, 94). Dabei handelt es sich um einen hochmolekularen Lipoprotein-Komplex (93). Wegen der antigenen Wirkung des Verbrennungstoxins (1, 93) erscheint ein Einfluß auf die RES-Funktion durchaus möglich.

## III. Experimenteller Teil

### 1. Untersuchungsmaterial

#### a Tiere

Als Versuchstiere dienten insgesamt 97 SPF-Ratten vom Stamm Wistar verschiedenen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 343 ± 51 g. Die Tiere lebten während des Versuchs in Einzelkäfigen und erhielten Wasser ad libitum. Auf Nahrungszufuhr während des Experimentes wurde verzichtet, um eine unkontrollierbare exogene Aufnahme von Fettsäuren auszuschließen. Die Raumtemperatur lag bei etwa 24° C.
Die Tiere wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

| Gruppe | Tierzahl | Verbrennungs-temperatur (°C) | Zeitpunkt der Blutentnahme nach Verbrennung (h) |
|---|---|---|---|
| Kontrolle (K) | 15 | - | sofort |
| 1/2 | 10 | 250 | 1/2 |
| 1 | 10 | " | 1 |
| 6 | 14 | " | 6 |
| 24 | 17 | " | 24 |
| 48 | 16 | " | 48 |
| 72 | 15 | " | 72 |

Es besteht eine Diskrepanz zwischen der Anzahl verwendeter Tiere und der Gesamtzahl der Bestimmungen, da einige Proben wegen Verunreinigung oder wegen Schwierigkeiten bei der Analyse verloren gingen.

b Reagenzien und Geräte

aa Geräte

1) IKA-Schüttler S 50 Janke und Kunkel KG
2) Rotavapor RE Büchi Laboratoriumstechnik
3) Gaschromatograph: HP 5840 A mit Doppelsäulensystem und Flammenionisationsdetektor
4) Chromatographiesäulen: 3 Fuß Glassäulen mit 10 % DEGA + 3 % $H_3PO_4$ (von Hewlett Packard) auf Chromosorb W/HP (80 - 100 mesh)
5) Elektronischer Integrator

bb Reagenzien

1) n-Heptan für die Spektroskopie
   Merck Art. 4366
2) Propanol - (2) für die Spektroskopie
   Merck Art. 993
3) Benzol für die Spektroskopie
   Merck Art. 1779
4) Chloroform pro analysi (zusätzlich destilliert)
   Merck Art. 2445
5) Ethanol absolut pro analysi
   Merck Art. 972
6) 1 N Schwefelsäure Titrisol $^{R}$
   Merck Art. 9970

## 2. Methoden

### a Durchführung der Verbrennung

Die Tiere wurden gewogen und anschließend mit 4mg Nembutal$^{R}$ pro 100g Körpergewicht narkotisiert. Danach wurden Bauch und Rücken der Tiere geschoren, um eine gleichmäßige Hitzeeinwirkung zu gewährleisten.
Um ein möglichst gutes Modell für Verbrennungen am Menschen zu erhalten, wurde die Haut der Tiere ohne vorherige Unterminierung verbrannt. Da der Temperaturgradient in der Haut sehr steil ist - bei 500°C-700°C Oberflächen-Temperatur nur 60-86°C in ein bis zwei mm Tiefe (65)- ist eine Organschädigung durch direkte Hitzeeinwirkung weitgehend ausgeschlossen. Dadurch wurde gleichzeitig eine ungewollte zusätzliche Belastung der Tiere durch großflächige Abpräparation der Haut sowie durch eine Infektion des präparierten Gebietes vermieden. Um innere Organe zusätzlich zu schonen, wurde insbesondere der Bereich des knöchernen Thorax sowie der Wirbelsäule der Tiere verbrannt (je nach Gewicht 3x20 $cm^2$ bzw. 4x20 $cm^2$) und ein Andruck von lediglich 30 g pro $cm^2$ verwendet. Als Einwirkdauer wurden 30 Sekunden gewählt.
Das Verbrennungsgerät bestand aus einem 20 $cm^2$ großen, elektrisch beheizten Kupferstempel, dessen Temperatur mittels eines Nickel-Chrom-Nickel-Thermoelements konstant auf 250°C gehalten wurde. Nähere Beschreibung des Verbrennungsgeräts siehe bei Bauer (8) und Schick (88).
Nach Durchführung der Verbrennung wurden die Tiere bis zur Beendigung des Versuchs in Einzelkäfigen gehalten.

### b Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde in Form einer Herzpunktion durchgeführt. Eine halbe bzw. eine Stunde nach Verbrennung bestand noch eine ausreichende Analgesie, so daß bei diesen Gruppen keine erneute Narkose notwendig war. Die übrigen Versuchs-

tiere wurden mit 3 mg Nembutal$^{R}$ pro 100g Körpergewicht intraperitoneal narkotisiert. Anschließend wurden die Tiere auf einer Korkunterlage fixiert. Nach Abpräparation der Haut über dem Thoraxbereich wurde mit einer 10 ml Einmalspritze und einer Punktionskanüle die Herzpunktion durchgeführt. Das gewonnene Blut wurde sofort zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Bis zur Weiterverarbeitung wurde das Serum bei -40°C eingefroren.

c Berechnung der Körperoberfläche

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte nach der von Rubner (84) angegebenen Formel: $O = K \times \sqrt[3]{a^2}$
Dabei ist O die Körperoberfläche in $cm^2$, a das Körpergewicht in g und K eine Konstante mit einem Wert von 9,13 für die Ratte.
Daraus errechnete sich für ein Körpergewicht von 343 ± 51 g eine Körperoberfläche von 447 ± 45 $cm^2$. Eine Verbrennungsfläche von 80 $cm^2$ entspricht somit 18 %. Bei sehr kleinen Ratten von ungefähr 270 g Körpergewicht wurde eine Verbrennungsfläche von 60 $cm^2$ gewählt.
Da eine Kontraktion der Haut während der Verbrennung mitberücksichtigt werden muß, kann man bei den Experimenten von einer 20%igen Verbrennung ausgehen.

d Vorbereitung zur gaschromatographischen Analyse

aa Lagerung der Proben

Das Serum wurde, wie von Nelson (74) empfohlen, wegen der langen Dauer der Analyse bis zur Aufarbeitung bei -40°C eingefroren und im Dunkeln gelagert.
Die Extraktion wurde innerhalb einer Woche nach Blutentnahme durchgeführt. Die gewonnenen Fettsäureextrakte wurden wiederum eingefroren (-40°C) und im Dunkeln gelagert.

bb Extraktion der Freien Fettsäuren (FFS)(18)

Die Extraktion wurde für gaschromatographische Bestimmungen modifiziert (56).
ISTD = Interner Standard (10 mg Pentadecansäure C15 in 1 ml Benzol)

In ein Schliffzentrifugenglas werden 1 ml Serum, 10ul ISTD und 5 ml Extraktionslösung (Isopropanol/n-Heptan/1n $H_2SO_4$ 40:10:1;v/v) pipettiert. Nach sorgfältigem Verschließen wird das Gemisch einige Minuten geschüttelt. Nach 10 Minuten werden 2 ml Wasser und 5 ml n-Heptan zugegeben und wiederum kräftig geschüttelt. Das Gemisch wird anschließend 5 Minuten bei 3000 U/min in der Kühlzentrifuge zentrifugiert. Es trennen sich dabei eine obere klare, gelbliche Heptanphase, eine untere klare Isopropanol-$H_2O$-Phase sowie ein Bodensatz aus gefälltem Eiweiß. Von der Heptanphase wird möglichst viel in ein weiteres Schliffzentrifugenglas überführt. Hierzu werden 5 ml 0,5%ige wässrige $H_2SO_4$ pipettiert, kräftig geschüttelt und 5 min bei 3000 U/min in der Kühlzentrifuge zentrifugiert. Es trennen sich 2 Phasen, deren obere aus Heptan besteht und die FFS enthält. Ungefähr 4 ml der Heptanphase werden in ein Schliffreagenzglas überführt und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingedampft. Durch anschließendes Spülen der Wandung mit 0,5 ml absolutem Ethanol und durch Abdampfen werden eventuelle Wasserrückstände entfernt.
Die so erhaltenen Fettsäureextrakte werden bei -40°C und in der Dunkelheit (74) bis zur gaschromatographischen Analyse gelagert.
Weiterführende Literatur zur Fettsäureextraktion bei Zöllner und Eberhagen (116).

e Gaschromatographische Analyse der Freien Fettsäuren (FFS)

aa Prinzip der Gaschromatographie

Das Trennprinzip der Gas-Verteilungschromatographie beruht auf einer unterschiedlichen Löslichkeit der mobilen Phase--in unserem Fall der Fettsäuren in dampfförmigen Zustand--in einer stationären Phase, die sich als flüssiger Film auf einer festen Unterlage befindet.
Als Detektorsystem wird zur Fettsäureanalyse, wegen seiner hohen Empfindlichkeit und guten Linearität, meist ein Flammenionisationsdetektor verwendet (63, 76).
Die Registrierung erfolgt in Form eines Gaschromatogramms. Zur Identifizierung der FFS wird die Retentionszeit der unbekannten Fettsäure mit der Retentionszeit einer Standardfettsäure, die unter identischen experimentellen Bedingungen bestimmt worden ist, verglichen (63, 76). Die Fläche jedes Peaks des Chromatogramms ist proportional der Substanzmenge. Die Integration der Fläche erfolgt mit einem elektronischen Integrator, da diese Auswertmethode nach Pardun (76) die größte Genauigkeit besitzt. Wir verwendeten, um Konzentrationsangaben machen zu können, einen internen Standard (Pentadekansäure C15), der nicht in biologischem Material vorkommt. Zum Erreichen einer optimalen Genauigkeit ist regelmäßiges Eichen mit einem Standardgemisch (enthält alle zu bestimmenden Fettsäuren) notwendig.
Weiterführende Literatur über die Gaschromatographie bei Bayer (9), Kaiser (58), Pardun (76).

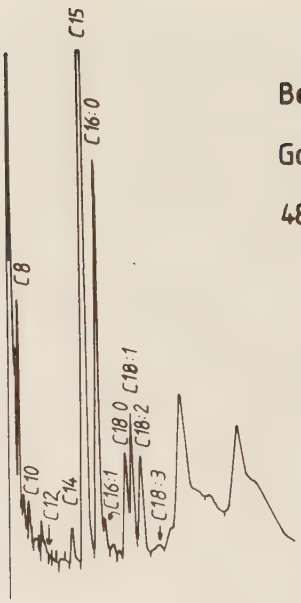
bb Ausführung und Bedingungen

Die Methode der direkten Bestimmung der FFS wurde an der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen entwickelt (56). Als Gaschromatograph wurde der HP 5840 A mit Doppelsäulensystem und Flammenionisationsdetektor von Hewlett/Packard benutzt. Die Säulen waren 3-Fuß-Glassäulen mit 10% DEGA und 3% $H_3PO_4$ auf Chromosorb W/HP (80-100 mesh).

Als Trägergas wurde Stickstoff benutzt.
Folgendes Temperaturprogramm wurde gewählt:
Einspritztemperatur 225°C
Flammenionisationsdetektortemperatur 250°C
Die Anfangstemperatur wurde für 2 Minuten konstant bei 180°C gehalten. Darauf erfolgt ein Anstieg von 5°C/min bis zu einem Endwert von 220°C.
Die Auswertung erfolgte mittels eines elektronischen Integrators nach der internen Standardmethode. Die Kalibrationslösung stellte ich selber her.
Die Proben wurden in etwa 20 ul Benzol gelöst; davon wurde ungefähr 1 ul eingespritzt.
Folgende FFS wurden bestimmt:

| | |
|---|---|
| Capronsäure | C6 |
| Caprylsäure | C8 |
| Caprinsäure | C10 |
| Laurinsäure | C12 |
| Myristinsäure | C14 |
| Palmitinsäure | C16:0 |
| Palmitoleinsäure | C16:1 |
| Stearinsäure | C18:0 |
| Ölsäure | C18:1 |
| Linolsäure | C18:2 |
| Linolensäure | C18:3 |

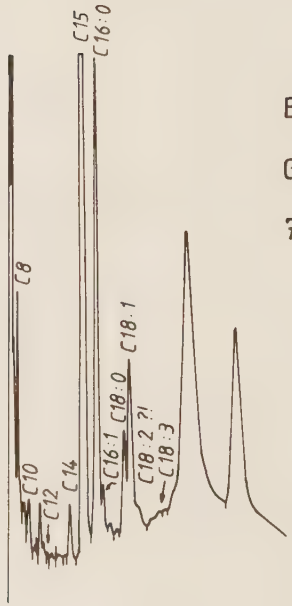
ISTD (Pentadekansäure) C15:0




Beispiel :

Gaschromatogramm

48h nach Verbrennung




Beispiel :

Gaschromatogramm

72h nach Verbrennung

f Richtigkeit und Präzision

Wegen der relativ großen Anzahl an Fehlermöglichkeiten, war es notwendig, umfangreiche Vorversuche durchzuführen.

aa Verlust an kurz- und mittelkettigen Fettsäuren beim Abdampfen

Hier ergab sich für Capronsäure ein Verlust von 11,95%!
Die Verluste der übrigen Fettsäuren:

| | |
|---|---|
| Caprylsäure | 0,83% |
| Caprinsäure | 3,54% |
| Laurinsäure | 2,33% |

bb Gesamtverlust (Richtigkeit) und Präzision

Zur Bestimmung wurden Standardlösungen sowie Mischungen aus Standard + Precilip$^{R}$ benutzt. Wir ermittelten folgendes Ergebnis aus insgesamt 10 Bestimmungen:

| Fettsäure | Variationskoeffizient (%) | Verlust (%) |
|---|---|---|
| C6 | 16,0 | 79,9 |
| C8 | 7,7 | 34,8 |
| C10 | 7,2 | 7,4 |
| C12 | 6,9 | - |
| C14 | 8,2 | - |
| C16:0 | 5,6 | - |
| C16:1 | 6,1 | - |
| C18:0 | 17,4 | - |
| C18:1 | 3,2 | - |
| C18:2 | 10,9 | - |
| C18:3 | 21,4 | - |

cc Bewertung der Ergebnisse

Die fehlende Richtigkeit bei den kurzkettigen Fettsäuren--Capronsäure (C6) und Caprylsäure (C8) - schließt eine Interpretation des Verlaufs während der Tierversuche aus. Ursache des hohen Verlustes ist vor allem ihre Wasserlöslichkeit (76), d.h. es sind hauptsächlich Fehler, die ihre Ursache im Extraktionsverfahren haben.
Die Richtigkeit der Bestimmung der übrigen Fettsäuren ist gut.
Die Präzision der Analysen liegt in Bereichen, die in der Literatur (76, 95) als üblich angegeben werden (5 - 15 % Fehlerbreite). Die Ursachen für die, im Vergleich mit Routinemethoden hohen Variationskoeffizienten, sind vielfältig:

- Verluste bei der Extraktion (40)
- Fehler beim Pipettieren kleiner Mengen (20 ul Pipettierung 4,7 %) (71)
- Verluste bei der Trennung in der Säule sowie Fehler bei der Integration der Peaks (2,2 %) (76)
- u.a.

## IV. Ergebnisse

### 1. Bemerkungen zur statistischen Auswertung

#### a Prüfung von Hypothesen (28, 86, 109)

Zweck der Anwendung statistischer Prüfverfahren ist die Frage, ob ein echter, d.h. signifikanter Unterschied zwischen 2 oder mehreren Stichproben besteht. Dabei wird die Nullhypothese, "die beobachteten Stichproben unterscheiden sich nicht", geprüft. Wird die Nullhypothese mit einer ausreichend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt, so gilt die Alternativhypothese, "die beobachteten Stichproben unterscheiden sich", als angenommen.

#### b Wahl der Irrtumswahrscheinlichkeit alpha (28, 86, 109)

Um Fehler 1. Art, d.h., daß Unterschiede fälschlich als signifikant bezeichnet werden, zu vermeiden, wird ein Signifikanzniveau von P = 0,05 für den H - Test (s.u.) sowie ein Signifikanzniveau von P = 0,01 für den U-Test (s.u.) gewählt.

#### c Wahl der Prüfverfahren

Da die Voraussetzung für die Durchführung einer einfachen Varianzanalyse, nämlich die Gleichheit der Varianzen bzw. eine Normalverteilung, für einige Stichproben nicht erfüllt ist, muß auf parameterfreie Prüfverfahren zurückgegriffen werden.
Deswegen werden der H-Test von Kruskal und Wallis sowie der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney gewählt.

#### d Der H-Test (von Kruskal und Wallis)

Zur Prüfung, ob die Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen, wird ein H-Test durchgeführt. Die Hypothese gleicher Verteilung wird dabei auf Grund von Rangplätzen geprüft. Der H-Test ist ein parameterfreies

Testverfahren, d.h. er setzt keine Normalverteilung der Zufallsvariablen voraus. Wird im H-Test die Nullhypothese zurückgewiesen, muß mit Hilfe des U-Tests geprüft werden, welche Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz voneinander abweichen. Genaue Durchführung des H-Tests siehe bei Clauß und Ebner (28).

e Der U-Test (von Wilcoxon, Mann und Whitney)

Der U-Test ist ein parameterfreies Testverfahren zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Dabei werden nicht die Meßwerte selbst, sondern deren Rangplätze für die Berechnung verwendet. Genaue Durchführung siehe bei Clauß und Ebner (28).
Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der berechnete U-Wert kleiner oder gleich dem kritischen Wert U (m,n; alpha) aus der Tabelle ist. Dabei wird der kleinere der berechneten Werte U bzw. U' zum Vergleich genutzt. Die Tabelle für den zweiseitigen Test (alpha = 0,01) bei Sachs (86).
Da der U-Test als Folgetest verwendet wird und 5 Paarvergleiche zwischen verschiedenen Gruppen durchgeführt werden sollen, muß alpha = 0,01 gewählt werden, um einen Fehler 1. Art zu vermeiden. Für alpha = 0,01 ergibt sich dann eine globale Irrtumswahrscheinlichkeit von $1 - 0{,}99^5 = 0{,}05$.

f Anmerkung zur Myristinsäure

Für die statistische Auswertung des Verlaufs wird die einfache Varianzanalyse angewendet. Da sich die Einzelgruppen der Myristinsäure zwar statistisch signifikant unterscheiden, die Unterschiede jedoch medizinisch irrelevant und damit für die Diskussion nicht zu verwenden sind, wird auf die aufwendige Prüfung der Signifikanz mittels H - Test und U - Test verzichtet.

g Anmerkung zur Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure und Laurinsäure

Auf eine statistische Auswertung des Verlaufs dieser Fettsäuren wird aus 2 Gründen verzichtet:

1) Wegen mangelnder Richtigkeit der Analyse der Capron- und Caprylsäure
2) Wegen medizinischer Irrelevanz der Unterschiede im Verlauf der Capryl-, Caprin- und Laurinsäure.

---

In Kapitel IV und im Tabellenanhang verwendete Abkürzungen:

| | | |
|---|---|---|
| $\bar{x}$ | = | Mittelwert |
| s | = | Standardabweichung |
| P | = | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| m, n | = | Zahl der Einzelwerte einer Stichprobe |
| U | = | Prüfgröße beim U-Test |
| K | = | Kontrollgruppe |

zu den Abbildungen:

| | | |
|---|---|---|
| $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ | = | Konzentration |
| t | = | Zeit |
| | = | $\bar{x} \pm s$ der Kontrollgruppe |

## 2. Darstellung der Ergebnisse mit statistischer Auswertung und graphische Darstellung

Die Abbildungen sollen eine rasche Orientierung ermöglichen. Eingezeichnet sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sowie die Standardabweichungen. Zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs werden die Mittelwerte durch Geraden verbunden.

In den Tabellen werden der Zeitpunkt nach der Verbrennung, sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelgruppen angegeben.

Die Tabellen der statistischen Auswertung enthalten (außer bei der Myristinsäure):

- Die Ergebnisse des H-Tests in Textform; Signifikanzniveau P = 0,05
- Die Ergebnisse des U-Tests; Signifikanzniveau P = 0,01

Mit Hilfe des U-Tests werden folgende fünf Gruppenvergleiche durchgeführt:

K:1/2 d.h. Vergleich des Mittelwerts der unverbrannten Kontrollgruppe mit dem Mittelwert einer verbrannten Tiergruppe, mit Blutentnahme eine halbe Stunde nach Verbrennung.

K:6 d.h. unverbrannte Kontrollgruppe : verbrannte Tiergruppe mit Blutentnahme 6 Stunden nach Verbrennung

K:24 entsprechend

K:72 entsprechend

24:48 d.h. Vergleich zwischen einer verbrannten Tiergruppe mit Blutentnahme nach 24 Stunden und einer zweiten verbrannten Tiergruppe und Blutentnahme nach 48 Stunden.

Beim U-Test wird dabei jeweils die errechnete Prüfgröße U, der kritische Wert für U (m, n; alpha) sowie als Ergebnis Signifikanz = sign. bzw. keine Signifikanz = n. sign. angegeben.

a Capronsäure (C6) und Caprylsäure (C8)

Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird wegen mangelnder Richtigkeit der Analyse verzichtet. (Einzelergebnisse siehe Tabellenanhang)

b Caprinsäure (C10) (s. Abb. 1)

Kontrollgruppe : $\bar{x}$ = 0,001 mmol/l
s = 0,008 mmol/l

Alle Konzentrationsangaben im Folgenden in mmol/l!!

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,001 | 0,002 | 0,006 | 0,002 | 0,006 | 0,006 |
| s | 0,003 | 0,006 | 0,006 | 0,004 | 0,002 | 0,006 |

Im Verlauf von 72 Stunden nach einer Verbrennung kommt es zu einem Anstieg der Caprinsäure. Auf eine statistische Auswertung wird wegen medizinischer Irrelevanz des Verlaufs verzichtet.

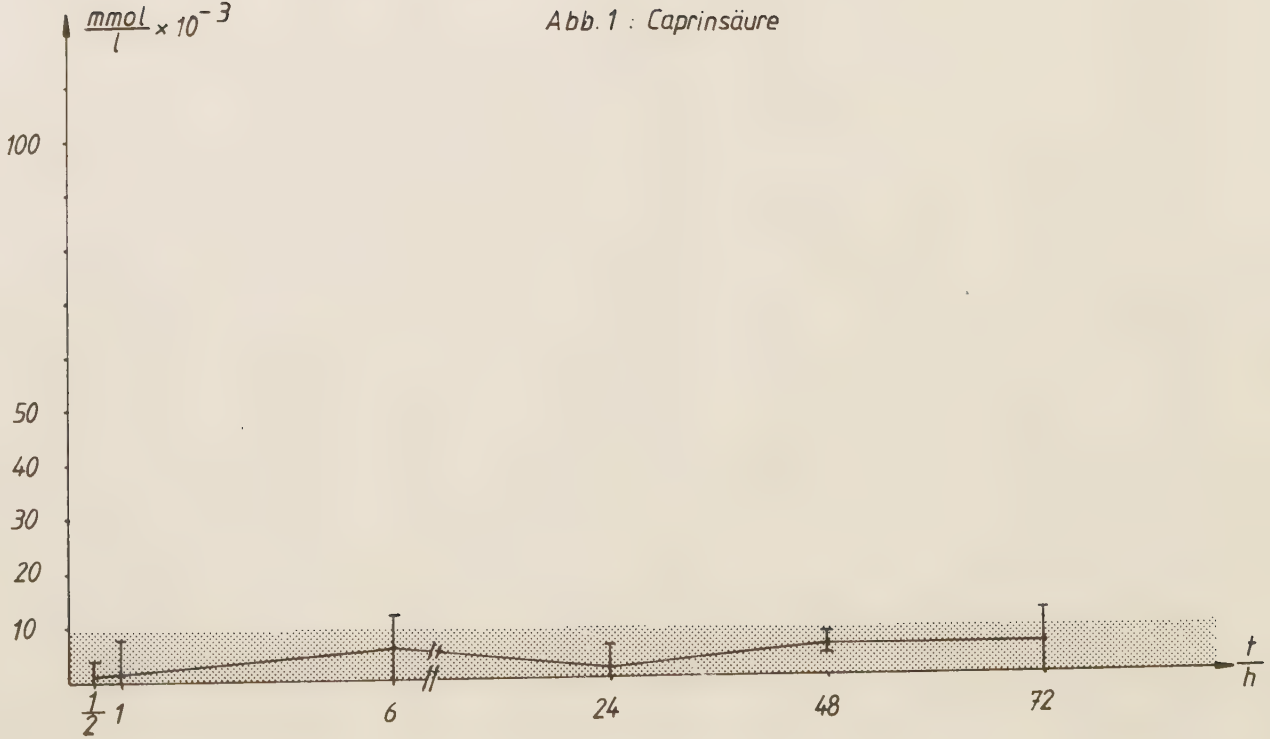



Abb. 1 : Caprinsäure

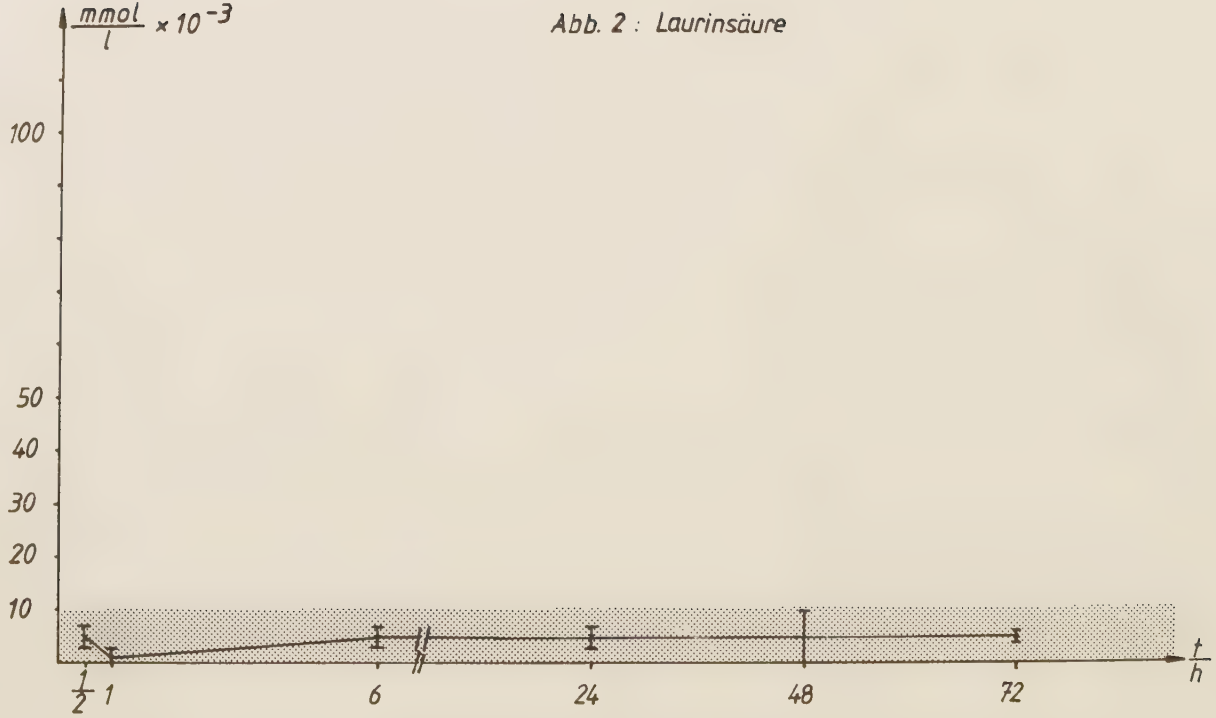
c Laurinsäure (C12) (s. Abb. 2)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,005 mmol/l
s = 0,005 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,005 | 0,001 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| s | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,005 | 0,001 |

Die Konzentration der Laurinsäure ändert sich im Verlauf von 72 Stunden nach Verbrennung praktisch nicht. Auf eine statistische Auswertung wird verzichtet.

Abb. 2 : Laurinsäure



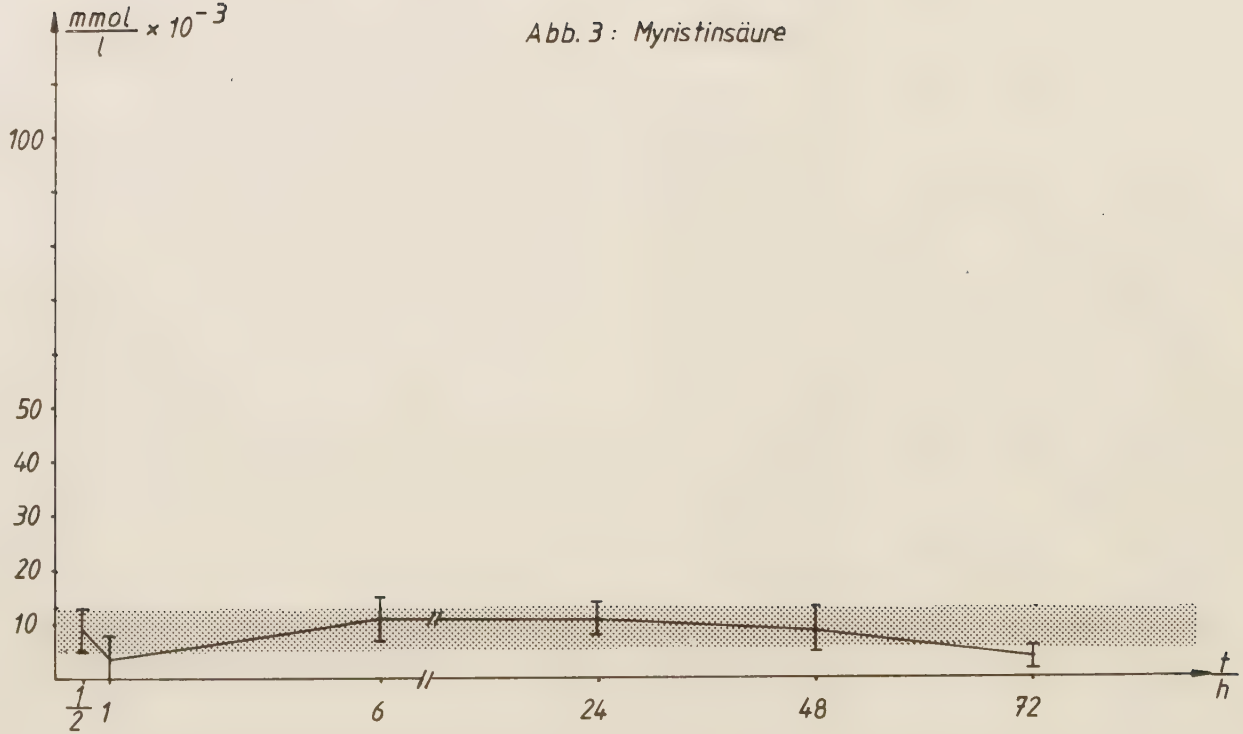
d Myristinsäure (C14) (s. Abb. 3)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,009 mmol/l
s = 0,004 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,009 | 0,004 | 0,011 | 0,011 | 0,009 | 0,004 |
| s | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,003 | 0,004 | 0,002 |

Für die Myristinsäure wird aus obengenannten Gründen lediglich eine einfache Varianzanalyse durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von P = 0,05 ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der 72h - Gruppe. D.h., im Verlauf von 72h nach einer Verbrennung kommt es zu einem signifikanten Abfall der Myristinsäure.

Abb. 3 : Myristinsäure



e Palmitinsäure (C16:0) (s. Abb. 4)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,070 mmol/l
s = 0,016 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,112 | 0,115 | 0,115 | 0,120 | 0,108 | 0,119 |
| s | 0,021 | 0,019 | 0,029 | 0,037 | 0,022 | 0,029 |

H-Test: Die 7 Stichproben entstammen nicht der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K:1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 2,0 | 4,0 | 12,5 | 10,0 | 51,0 |
| U(m, n, alpha) | 18,0 | 18,0 | 21,0 | 18,0 | 21,0 |
| Signifikanz | sign. | sign. | sign. | sign. | n. sign. |

Der Verlauf der Palmitinsäure nach Verbrennung zeigt bereits nach einer halben Stunde einen signifikanten Anstieg, dessen Höhe im Verlauf von 72 Stunden bis auf kleine, nicht signifikante Schwankungen beibehalten wird.

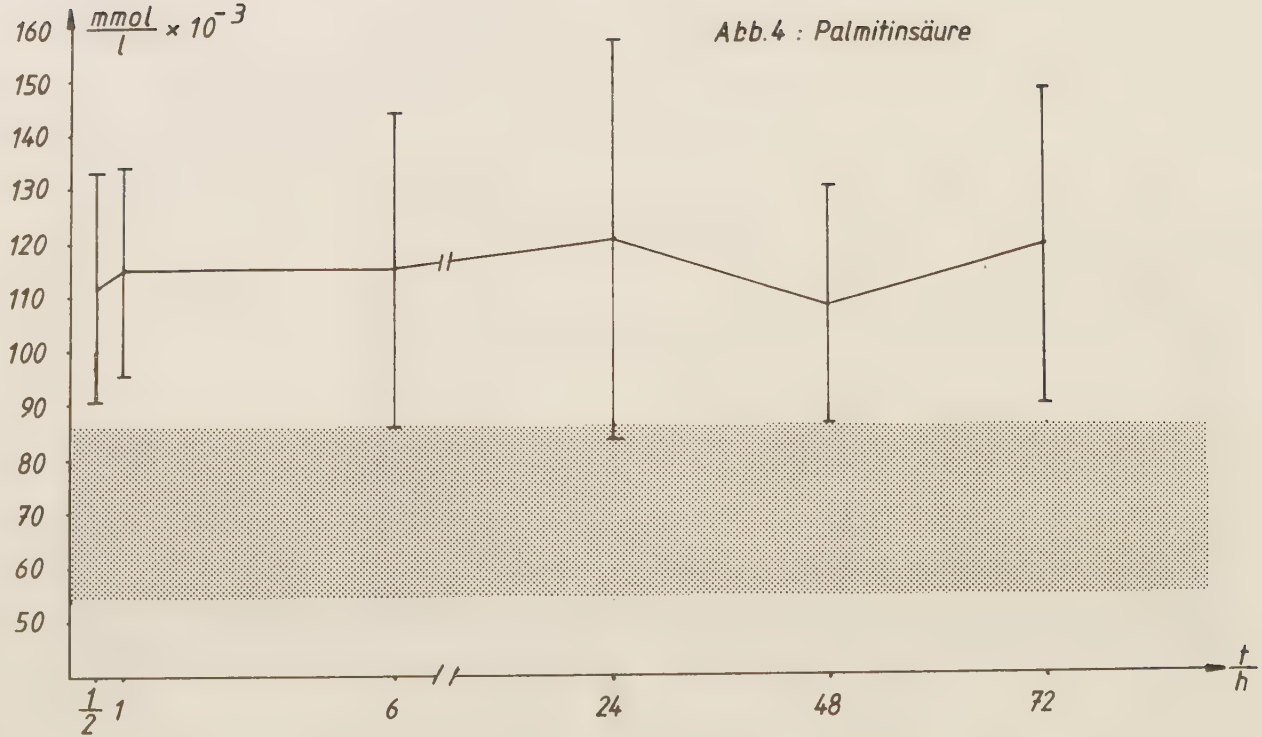



Abb.4 : Palmitinsäure

f Palmitoleinsäure (C16:1) (s. Abb. 5)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,027 mmol/l
s = 0,010 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,032 | 0,026 | 0,039 | 0,036 | 0,020 | 0,015 |
| s | 0,010 | 0,008 | 0,005 | 0,012 | 0,007 | 0,016 |

H-Test: Die 7 Stichproben entstammen nicht der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K:1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 37,0 | 17,5 | 31,0 | 26,5 | 16,0 |
| U(m, n, alpha) | 18,0 | 18,0 | 21,0 | 18,0 | 21,0 |
| Signifikanz | n.sign. | sign. | n.sign. | n.sign. | sign. |

Der Verlauf der Palmitioleinsäure nach Verbrennung zeigt einen signifikanten Anstieg nach 6 Stunden, ein Plateau zwischen 6 und 24 Stunden und einen signifikanten Abfall zwischen 24 und 48 Stunden. Die Werte nach 48 bzw. 72 Stunden sind im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erniedrigt.

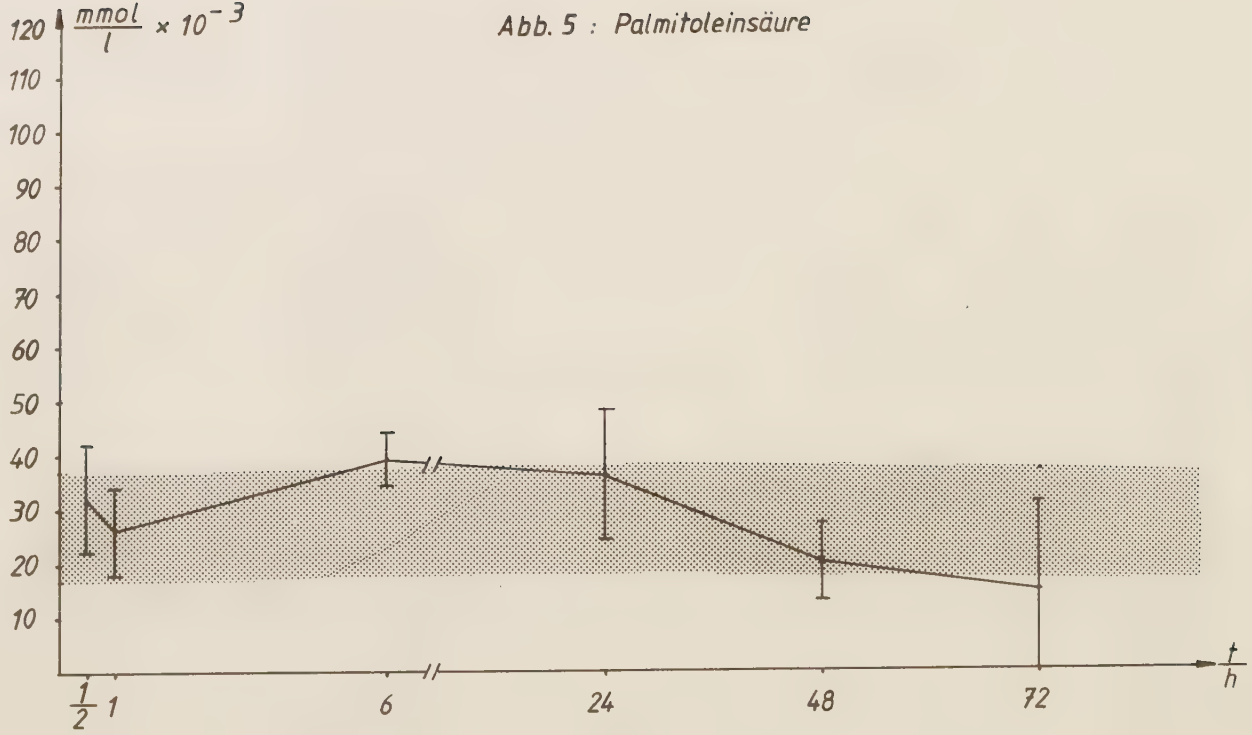



Abb. 5 : Palmitoleinsäure

g Stearinsäure (C18:0) (s. Abb. 6)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,040 mmol/l
s = 0,019 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,039 | 0,042 | 0,051 | 0,023 | 0,032 | 0,037 |
| s | 0,011 | 0,008 | 0,026 | 0,014 | 0,009 | 0,012 |

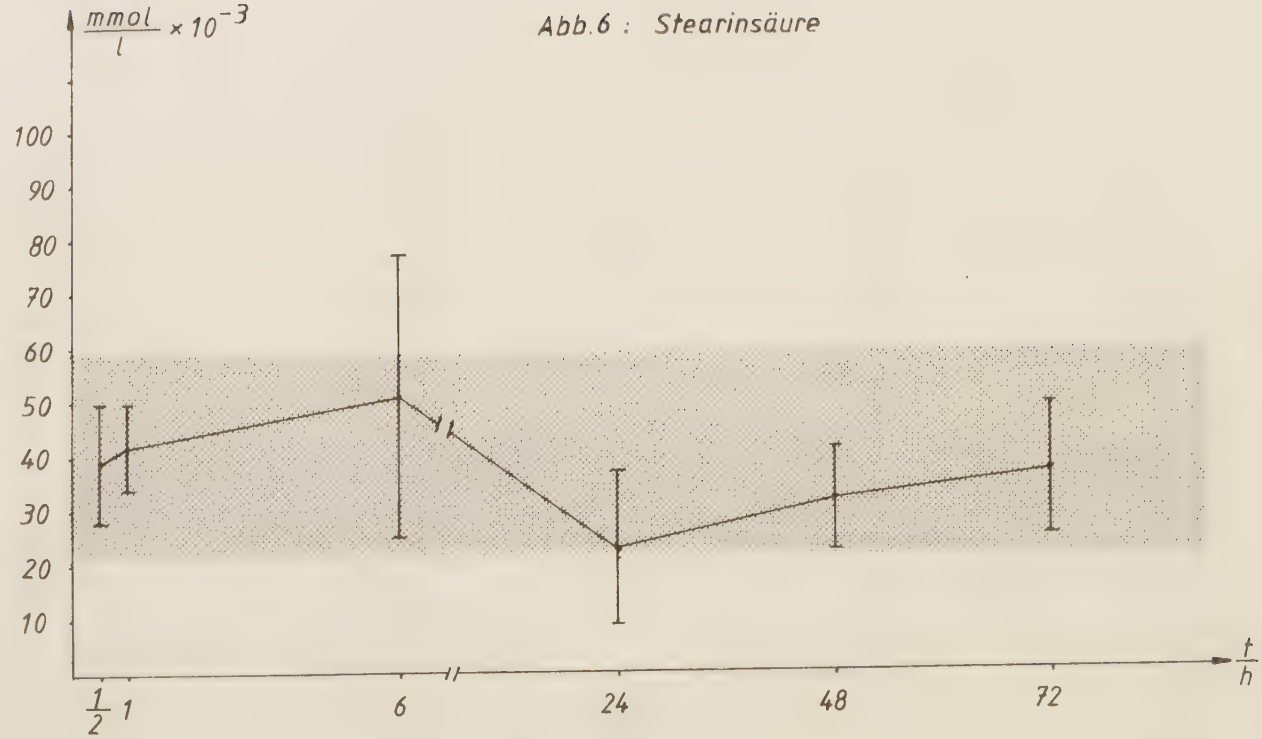
H-Test: Die 7 Stichproben entstammen nicht der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K:1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 48,0 | 34,0 | 18,5 | 46,5 | 31,0 |
| U(m, n, alpha) | 16,0 | 16,0 | 18,0 | 16,0 | 24,0 |
| Signifikanz | n.sign. | n.sign. | n.sign. | n.sign. | n.sign. |

Im Verlauf der Stearinsäure nach Verbrennung ergibt sich lediglich ein signifikanter Abfall zwischen 6 und 24 h. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe bestehen jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Abb.6 : Stearinsäure



h Ölsäure (C18:1) (s. Abb. 7)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,067 mmol/l
s = 0,021 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,085 | 0,073 | 0,090 | 0,098 | 0,064 | 0,054 |
| s | 0,029 | 0,015 | 0,021 | 0,034 | 0,023 | 0,032 |

H-Test: Die 7 Stichproben entstammen nicht der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K: 1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 34,0 | 22,5 | 21,0 | 41,0 | 21,0 |
| U(m, n, alpha) | 18,0 | 18,0 | 21,0 | 21,0 | 24,0 |
| Signifikanz | n. sign. | n.sign. | sign. | n.sign. | sign. |

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe beobachtet man für die Ölsäure einen signifikanten Anstieg 24 h nach der Verbrennung. Zwischen 24 und 48 h kommt es wiederum zu einem signifikanten Abfall bis auf Werte, die ungefähr den Werten der Kontrollgruppe entsprechen.

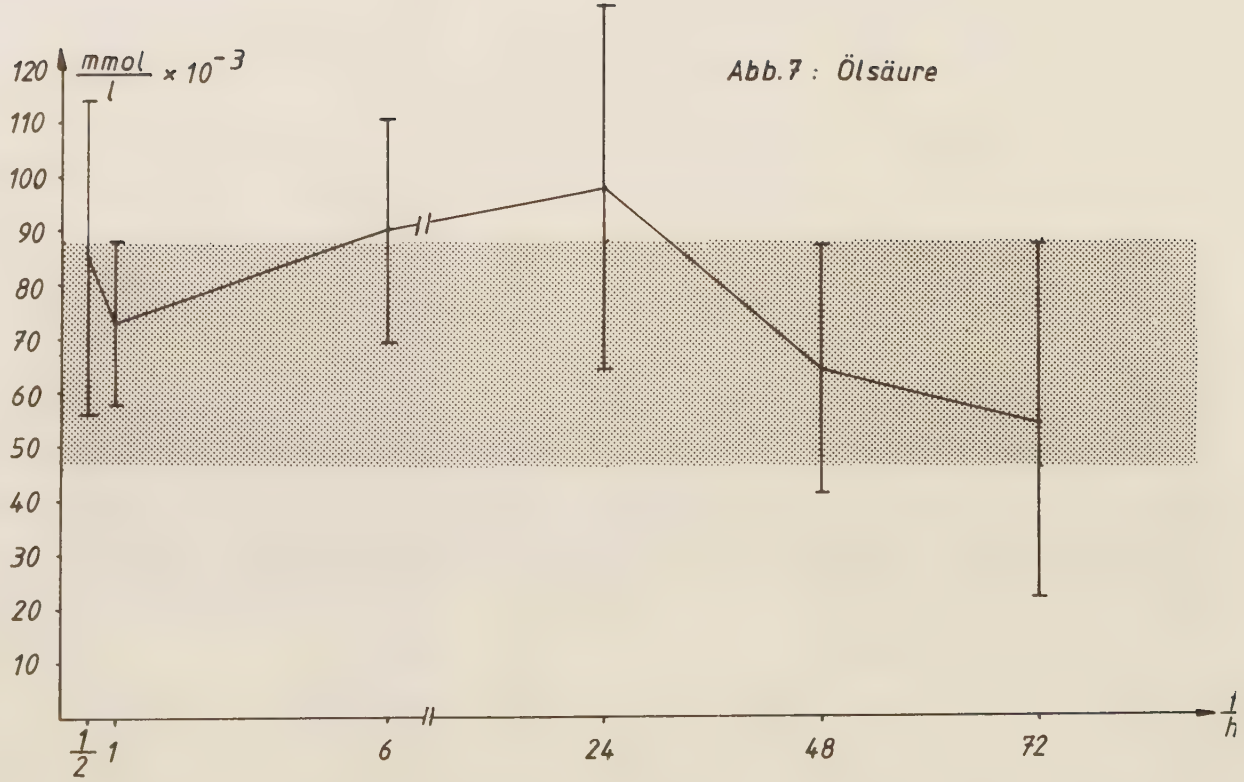



Abb. 7 : Ölsäure

i Linolsäure (C18:2) (s. Abb. 8)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,050 mmol/l
s = 0,023 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,021 | 0,021 | 0,066 | 0,075 | 0,046 | 0,007 |
| s | 0,021 | 0,022 | 0,015 | 0,048 | 0,042 | 0,009 |

H-Test: Die 7 Stichproben stammen nicht aus der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K:1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 17,5 | 21,0 | 45,5 | 1,5 | 39,0 |
| U(m, n, alpha) | 16,0 | 13,0 | 18,0 | 16,0 | 21,0 |
| Signifikanz | n.sign. | n.sign. | n.sign. | sign. | n.sign. |

Im Verlauf der Linolsäure nach Verbrennung kommt es nach einer 1/2h zu einem, auf dem 1 % Niveau, nicht signifikanten Abfall. Darauf erfolgt ein Anstieg bis 24h, der jedoch im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht signifikant ist. Ab 24h folgt dann ein kontinuierlicher Abfall bis zu ungefähr 15 % des Wertes der Kontrollgruppe. Dieser Abfall der Linolsäure nach 72h ist signifikant.

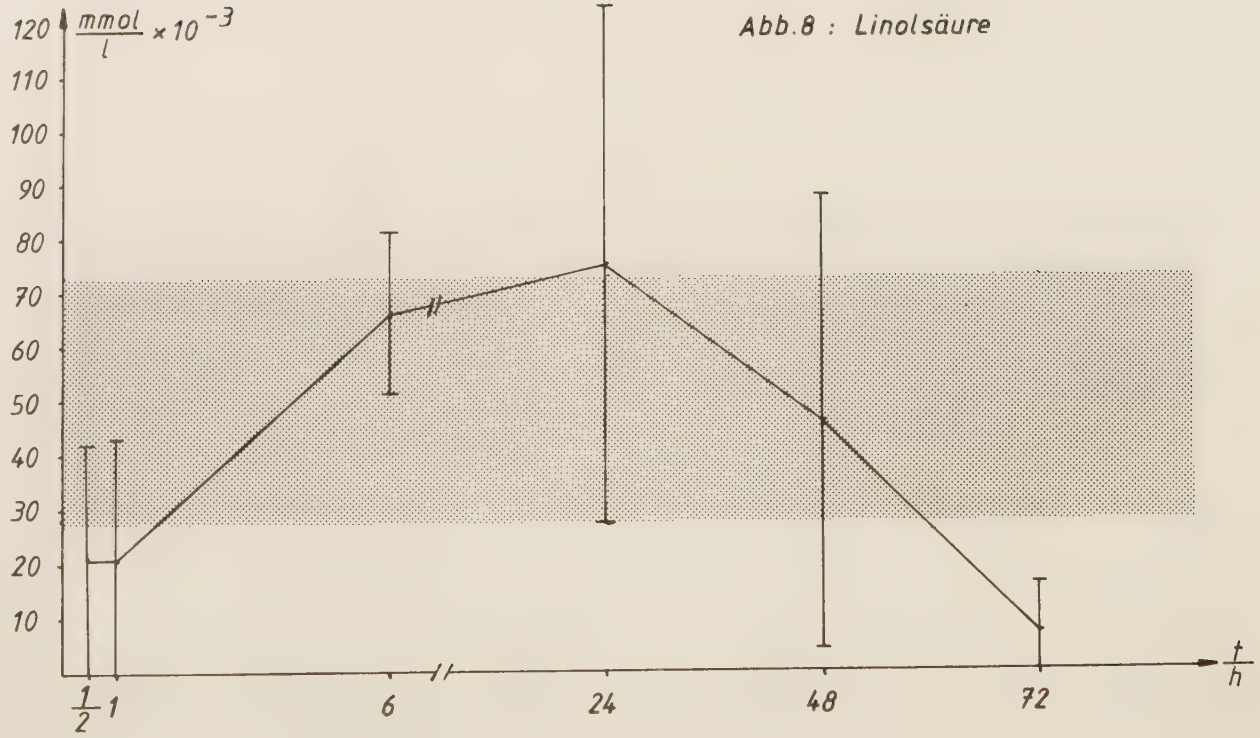



Abb.8 : Linolsäure

k Linolensäure (C18:3) (s. Abb. 9)

Kontrollgruppe: $\bar{x}$ = 0,029 mmol/l
s = 0,010 mmol/l

| | 1/2h | 1h | 6h | 24h | 48h | 72h |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 0,067 | 0,045 | 0,074 | 0,095 | 0,015 | 0,005 |
| s | 0,024 | 0,023 | 0,025 | 0,051 | 0,011 | 0,011 |

H-Test: Die 7 Stichproben stammen nicht aus der gleichen Grundgesamtheit (P = 0,05)

U-Test: (P = 0,01)

| | K:1/2 | K:6 | K:24 | K:72 | 24:48 |
|---|---|---|---|---|---|
| U | 3,5 | 5,0 | 5,0 | 7,0 | 1,0 |
| U(m, n, alpha) | 11,0 | 13,0 | 16,0 | 16,0 | 18,0 |
| Signifikanz | sign. | sign. | sign. | sign. | sign. |

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergibt sich für die Linolensäure ein signifikanter Anstieg 1/2 Stunde nach der Verbrennung. Ein weiterer signifikanter Anstieg erfolgt nach 6 bis 24 Stunden. Darauf folgt ein extremer, signifikanter Abfall zwischen 24 und 48 Stunden nach der Verbrennung. Nach 72 Stunden ist der, im Verhältnis zur Kontrollgruppe, niedrigste Wert erreicht (ca. 18 % des Wertes der Kontrollgruppe).

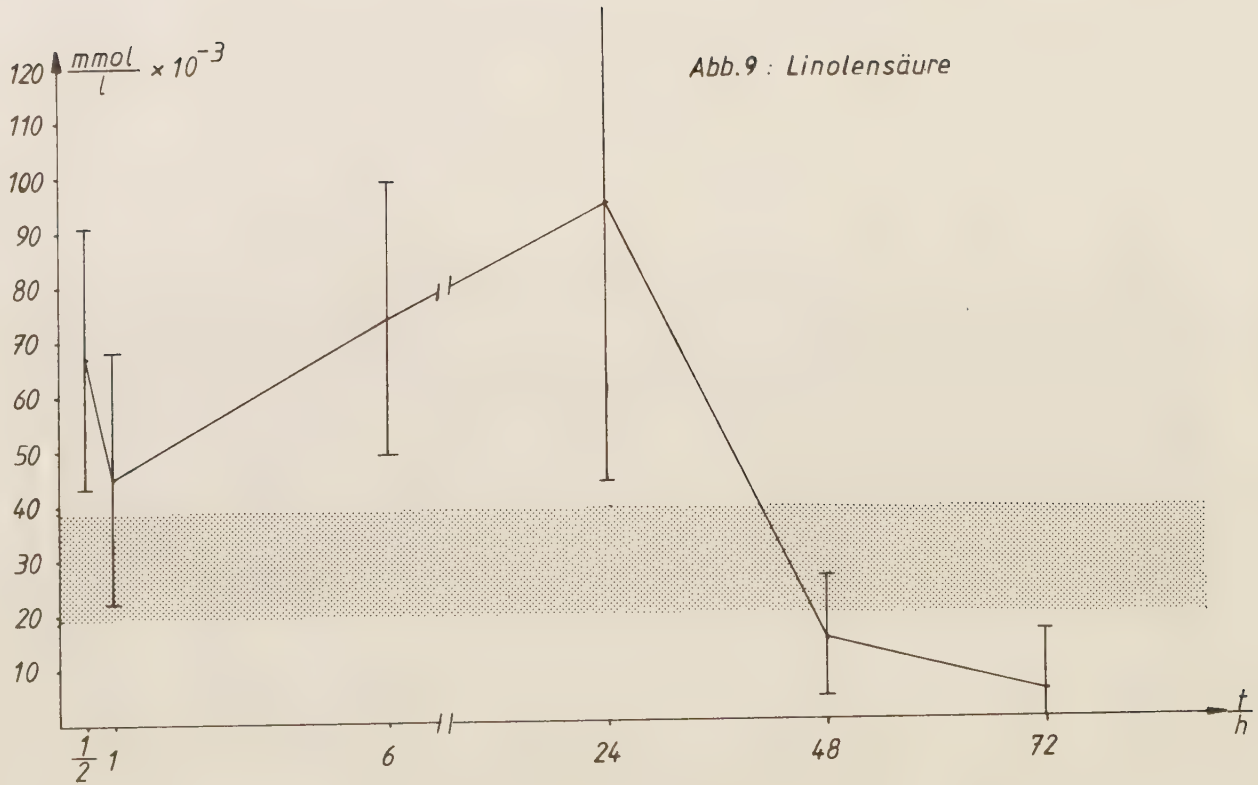



Abb. 9 : Linolensäure

3. Bemerkungen zur Letalität

| Gruppe | Gruppenstärke | verendet | | |
|---|---|---|---|---|
| 1/2 | 10 | 0 | | |
| 1 | 10 | 0 | | |
| 6 | 14 | 2 | | |
| 24 | 17 | 2 | | |
| 48 | 16 | 0 | | |
| 72 | 15 | 1 | | |
| | 82 | 5 | = | 6,0 % |

Die Letalität der verbrannten Ratten war im Vergleich zu anderen Untersuchungen (77, 88) relativ gering. Ich führe dies insbesondere auf die unterschiedliche Durchführung der Verbrennung zurück. Einerseits wurde nach Abpräparation der Haut verbrannt, was eine hohe Letalität zur Folge hatte, während für diese Arbeit die Verbrennung ohne zusätzliche Belastung durch Unterminierung der Haut durchgeführt wurde. Die Letalität bei einer 20 %igen Verbrennung mit 250°C betrug deswegen nur 6 %.

## V. Diskussion der Ergebnisse

### 1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden Verlauf und Muster der freien Fettsäuren des Serums in einem Zeitraum bis 72 Stunden nach einem Verbrennungstrauma untersucht. Dabei wurden vor allem für die Konzentrationen der langkettigen, gesättigten und ungesättigten Fettsäuren signifikante Änderungen gefunden. Zum einen wurden Anstiege der Palmitinsäure (C16:0), der Palmitoleinsäure (C16:1), der Ölsäure (C18:1), der Linolsäure (C18:2) und der Linolensäure (C18:3) bis 6 Stunden nach der Verbrennung beobachtet. Die Palmitinsäure erreichte bereits nach einer halben Stunde ein Plateau, dessen Höhe bis 72 Stunden nach Verbrennung beibehalten wurde. Die Palmitoleinsäure und die Ölsäure zeigten einen signifikanten Abfall zwischen 24 und 48 Stunden nach Verbrennung, wobei die Werte im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht erniedrigt erschienen. Der auffallendste Verlauf wurde für die Linolsäure und die Linolensäure beobachtet, die einen weiteren Anstieg bis 24 Stunden nach der Verbrennung zeigten mit einem anschließenden extremen Abfall bis zu Konzentrationen, die unter 20 % der Kontrollgruppenwerte lagen. D.h., 72 Stunden nach dem Verbrennungstrauma wurde ein massiver Verlust der mehrfach ungesättigten Fettsäuren verzeichnet. Vor allem auf diese Tatsache wird im Verlauf der Diskussion näher eingegangen werden.

### 2. Mögliche Ursachen für die beobachteten Veränderungen der Konzentrationen und des Musters der FFS

#### a Veränderungen der Fettsäurespiegel und damit zusammenhängende Stoffwechselentgleisungen

Verantwortlich für die erhöhten Fettsäurespiegel nach einem Verbrennungstrauma ist primär die exzessive Lipolyse, die von vielen Autoren beschrieben worden ist (2, 19, 26, 100).

Dabei korreliert der Fettsäurespiegel mit der Schwere der Verbrennung (24, 26) und stellt damit einen wichtigen Parameter des Postaggressionsstoffwechsels dar (46). Rieu et al. (82) beobachtete keinen Fettsäureanstieg bei Patienten mit Verbrennungen, die überlebten, während Patienten, die starben, in 70 % der Fälle einen signifikanten Fettsäureanstieg zeigten.

Es ist bekannt, daß es im Streß oder nach schweren Traumata, wie z.B. nach einer Verbrennung, zur Ausschüttung kataboler Hormone kommt. Den exzessiv hohen Catecholaminen (2, 78, 111) kommt dabei wohl die größte Bedeutung besonders für den initialen Fettsäureanstieg zu. Einen raschen Fettsäureanstieg bewirken weiterhin Glucagon (6, 100) und ACTH (65). Die Schilddrüsenhormone und das Wachstumshormon (78) bewirken einen Anstieg der FFS mit einer Latenzzeit, die beim STH beispielsweise 4 Stunden beträgt (105). Mit dieser Tatsache ist auch eine teilweise Erklärung des Knicks bei einer Stunde im Verlauf einzelner Fettsäuren, wie z.B. der Ölsäure oder der Linolsäure, möglich. Erhöhte Spiegel der FFS wurden auch nach Frakturen (55), nach Herzinfarkt (45, 75) und nach anderen schweren Traumata sowie bei sämtlichen Schockformen (54, 78) gefunden.

Die de-novo Synthese der Fettsäuren ist im Schock wegen des relativen Insulinmangels und dem damit verbundenen Mangel an $NADPH_2$ vermindert (2, 6). Außerdem ist das Schrittmacherenzym, die Acetyl-CoA-Carboxylase, durch den hohen Spiegel langkettiger Acyl-CoA-Verbindungen gehemmt.

Des weiteren kommt es zu einem verminderten Durchsatz im Citratcyclus, was vor allem durch Hemmung der Citratsynthetase durch langkettige Acyl-CoA-Verbindungen verursacht wird. In der Folge werden vermehrt Ketonkörper gebildet. Ein Anstieg der Ketonkörper wurde für verschiedene Schockformen beschrieben (15, 30, 85, 88).

Durch einen niedrigen Albuminspiegel, wie er im Verlauf der Verbrennungskrankheit zu beobachten ist (4), wird die Trägerkapazität für FFS vermindert. Der Albuminverlust erklärt

somit zum Teil den Abfall der FFS nach 72 Stunden. Weitere und wohl wichtigere Faktoren werden bei der Diskussion der Fettsäurenmuster besprochen.

b Veränderungen des Musters der FFS

Die auffallendste Veränderung des Fettsäuremusters wird nach 72 Stunden beobachtet. Bei hohem Spiegel der Palmitinsäure (C16:0) und im Verhältnis zur Kontrollgruppe unveränderter Konzentration der Stearinsäure (C18:0), der Ölsäure (C18:1) und der Palmitoleinsäure (C16:1) kommt es zum selektiven Verlust an mehrfachungesättigten Fettsäuren, also der Linolensäure (C18:3) und insbesondere auch der Linolsäure (C18:2). Die Ursachen dieses Phänomens sind sehr vielfältig. Die de-novo-Synthese der essentiellen Fettsäuren, zu denen die Linolsäure und die Linolensäure gerechnet werden, ist im Organismus nicht möglich, wodurch der Spiegel allein abhängig ist von der Freisetzung aus dem Fettgewebe und aus Lipoproteinen etc. und dem Katabolismus. Für konstante Spiegel ist auf Dauer die Zufuhr über die Nahrung notwendig. Unter physiologischen Bedingungen wird bei Umstellung auf Fettverbrennung vor allem Palmitinsäure und Ölsäure mobilisiert, während der Anteil der Linolsäure verringert wird (105). Ein niedriger Lipoproteinabbau bedingt einen weiteren Spareffekt für die Linolsäure. Infolge schwerer Stoffwechselentgleisungen, z.B. im Schock, geht dieser Effekt verloren, so daß es zum Verlust an Linolsäure kommt (60, 61).

Exzessive Noradrenalinspiegel, wie sie nach Verbrennungen beobachtet werden, steigern sehr schnell (innerhalb von 15 Min.) den Spiegel der Ölsäure und Linolsäure, während Stearinsäure und Palmitinsäure prozentual vermindert erscheinen (57). Dies hat eine hohe Utilisation vor allem der ungesättigten Fettsäuren im Initialstadium der Verbrennungskrankheit zur Folge.

Ein hoher Tyroxinspiegel führt einerseits zu einem vermehrten Fettsäurekatabolismus, wobei die Linolsäure eingeschlos-

sen ist. Zum anderen bewirkt Tyroxin eine Lipolyse des Depotfetts, wobei hier hauptsächlich gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren betroffen sind (60, 61). Die nach einem Verbrennungstrauma beobachtete Tyroxinausschüttung (78) führt somit zu einem erhöhten Linolsäurekatabolismus sowie zu einem relativen Mangel in der Fraktion der FFS. ACTH verändert das Fettsäuremuster der Cholesterinester und der Phospholipide, wobei der Einbau der Linolsäure erhöht ist (62).
Eine weitere Ursache des Mangels an mehrfach ungesättigten FFS dürfte in ihrer relativ großen Instabilität liegen. Bei Mangel an Antioxidantien, wie $NADPH_2$ oder Gluthation, der auch im Verlauf der Verbrennungskrankheit zu beobachten ist, kommt es leicht zur Autoxidation. Es entstehen dabei toxische Peroxide (79).

3. Auswirkungen der erhöhten Konzentrationen der FFS sowie des veränderten Fettsäuremusters

a Stoffwechselveränderungen auf Grund des erhöhten Fettsäurespiegels

Auf die Steigerung der Ketogenese wurde oben bereits eingegangen. Eine wichtige Auswirkung haben die erhöhten Fettsäurespiegel auf den Energiestoffwechsel. Ein hoher Spiegel an FFS führt zu einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und damit zu einer ineffektiven Energiegewinnung, wobei auch ein Verlust ungesättigter Fettsäuren im Verhältnis zu den gesättigten Fettsäuren eine Entkopplung bewirkt (103).

b Auswirkungen des veränderten FFS-Musters

Den Hypermetabolismus, wie er im Verlauf der Verbrennungskrankheit auftritt, führen Wilmore et al. (111) auf einen anhaltend hohen Catecholaminspiegel zurück. Artur son (4) diskutiert als Ursache außerdem einen Mangel an essentiellen Fettsäuren, der durch diese Untersuchung bestätigt werden kann.
Außerdem ist ein direkter Einfluß der FFS auf die Mitochondrien beschrieben worden. So korreliert ein Anstieg der FFS mit dem Auftreten veränderter Mitochondrien (75). Besonders ein Anstieg gesättigter im Verhältnis zu ungesättigten, langkettigen, freien Fettsäuren führt zu nachweisbaren Veränderungen der Mitochondrien mit Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (103). Eine Schädigung der Mitochondrien im Schock wird auch von Baue et al. (7) beschrieben.
Bei allen Formen des Schocks kommt es zu Störungen der Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn (19, 72, 107). Die Stimulierung des Sympathoadrenalen-Systems als Ursache wurde unter II, 5 g besprochen. Weitere Ursachen und Folgen der Mikrozirkulationsstörung sollen hier diskutiert werden.

Die Ervthrocytenaggregation (Sludge) wird im wesentlichen bedingt durch Strömungsverlangsamung des Blutes in den terminalen Arteriolen, Kapillaren und Venolen (107).
Die erhöhte Thrombocytenaggregation (12, 19, 70) ist dagegen multifaktoriell verursacht. Eine direkte Abhängigkeit besteht dabei von der Fettsäurezusammensetzung des umgebenden Mediums. Hoak et al. (52) postulieren Veränderungen der Thrombocytenmembran durch FFS. Ein Mangel an ungesättigten FFS bei hohem Spiegel gesättigter FFS begünstigt die Aggregation (22, 39, 52). Bucher (22) erscheint es möglich, daß eine catecholamininduzierte Lipolyse mit Anstieg der FFS, die Initialzündung für lokale Thrombosen darstellt. Weitere Einflüsse, so eine Acidose, ADP, Serotonin sowie freiliegendes Kollagen, werden von

Lowery et al. (70) erörtert. Auch die Prostaglandine scheinen keine unwesentliche Rolle für die normale Funktion der Thrombocyten zu spielen. So hemmt Prostaglandin $E_1$ die ADP-induzierte Thrombocytenaggregation. Diese Tatsache erklärt die, bei Linolensäuremangel und damit vermindertem Prostaglandin $E_1$, erhöhte Aggregationsbereitschaft (78).

Für die im Verlauf der Verbrennungskrankheit auftretende mikrovaskuläre Permeabilitätserhöhung werden verschiedene Mediatoren diskutiert. So ist in der Frühphase besonders die Wirkung von Histamin wichtig, während für die in der Spätphase der Verbrennung auftretenden Permeabilitätsstörungen u.a. Bradykinin, RNS, 5-Hydroxytryptamin und Prostaglandin $E_1$ verantwortlich sind (4). Auch die oben beschriebene Bildung von Plättchenaggregaten und das daraus freigesetzte Serotonin ist speziell für die erhöhte Kapillarpermeabilität der Lunge von Bedeutung (107). Außer den bisher beschriebenen Faktoren ist noch ein direkter Einfluß auf die Natriumpumpe der Zellen über die $Na^+$-$K^+$-ATPase zu diskutieren. Die Aktivität der $Na^+$-$K^+$-ATPase wird beeinflußt durch die Fluidität der Zellmembran und damit auch vom Fettsäuremuster. Ungesättigte Fettsäuren der Kettenlänge C16-C18 aktivieren beispielsweise die ATPase von Leberzellen am effektivsten (49). Dabei besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Zahl der Doppelbindungen und der Permeabilität für Carriermoleküle (44). D.h., der Spiegel essentieller FFS im Plasma beeinflußt die Konformation und ATPase-Aktivität der Zellmembran. Außer durch den Grad der Sättigung der Fettsäuren wird die Fluidität beeinflußt durch den Cholesteringehalt (49).

Die Hämolyse nach Verbrennungen steht möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit einer veränderten Permeabilität und Fragilität der Erythrocytenmembran. Die Fluidität und damit wie oben beschrieben die ATPase-Aktivität und Permeabilität der Membran (48, 110) ist abhängig zum einen vom Cholesteringehalt (78), zum anderen vom Anteil ungesättigter Fettsäuren. Ein hoher Anteil ungesättigter Fettsäuren er-

höht dabei die Fluidität und damit die Stabilität der Erythrocytenmembran (78, 80). Da ein rascher und reversibler Austausch zwischen Membranfettsäuren und den albumingebundenen FFS stattfindet (38), liegt es durchaus nahe, eine direkte Wirkung des Mangels an mehrfach ungesättigten FFS auf die Fluidität der Erythrocytenmembran anzunehmen, d.h., einen unmittelbaren Zusammenhang mit der Hämolyse zu diskutieren. Weitere Hämolysefaktoren könnten beispielsweise in Lipidverlusten oder Peroxidation von Membranlipiden zu suchen sein (110). (Zum Problem der Hämolyse siehe auch unter II, 4 c)

Die Störungen der Blutgerinnung nach Verbrennung, inklusive gelegentlich auftretenden Verbrauchskoagulopathien, sind zum einen mitbedingt durch die erhöhte Thrombocytenaggregation. Zum anderen ist im schweren Schock der Fibrinogenkatabolismus extrem gesteigert, während die Leber weniger Gerinnungsfaktoren synthetisiert (107), so daß es schließlich sowohl zum Auftreten intravasaler Plättchenthromben (17, 19, 83) als auch gleichzeitig zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren kommen kann.

Die Wertung der einzelnen Faktoren einschließlich des Mangels an Linolsäure und Linolensäure, welche die Mikrozirkulationsstörungen mitverursachen und im Extremfall zur Stase des Blutflusses im Bereich der Kapillaren führen können, ist ausgesprochen schwierig.

Im Folgenden soll der pathophysiologische Entstehungsmechanismus einiger spezifischer Organveränderungen, die nach schweren Traumata, also auch nach Verbrennungen, auftreten, diskutiert werden.

Die Störung der Lungenfunktion mit Lungenödem und Atelektasenbildung (12, 19, 70) ist sicher bedingt durch die oben beschriebene Störung der Mikrozirkulation (hauptsächlich) mit lokaler Hypoxie. Die Zerstörung des Surfactant nach Verbrennungen spielt dabei eine wesentliche Rolle. Als Ursachen werden u.a. eine erhöhte Kapillarpermeabilität, eine Suppression durch FFS und eine erhöhte Lipaseaktivität des

Plasmas diskutiert (29). Der niedrige Spiegel ungesättigter FFS beeinflußt also zum einen über oben beschriebene Mikrozirkulationsstörungen, zum anderen möglicherweise auch direkt die Funktion des Surfactant der Lunge und ist damit ein pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer respiratorischen Insuffizienz (siehe auch unter II, 5 h, aa).

Die Störungen der Nierenfunktion mit Oligurie sowie Störungen der Enzymsysteme der Tubulusepithelien und Permeabilitätsstörungen der Glomerulusmembran (65) konnten bisher nicht hinreichend erklärt werden. Ich möchte in diesem Zusammenhang eine Störung der Membranfunktion diskutieren. Die Fluidität und damit die Permeabilität könnte durch einen Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren über den schon oben beschriebenen Mechanismus verändert sein. Als weiterer Faktor wäre die Schädigung der Mitochondrien und die damit verbundene Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung zu erörtern (siehe oben).
Auf Veränderungen der Leber möchte ich hier kurz eingehen. Morphologisch kommt es nach schweren Verbrennungen zu Fettinfiltrationen, wobei unter anderem durch Catecholamine freigesetzte Fettsäuren ursächlich beteiligt sind (26). Schädigungen der Leberzellmembranen äußern sich durch einen Anstieg der Transaminasen, der von einigen Autoren beschrieben wurde (68, 69). Dabei sind einerseits Schädigungen durch Veränderung der Fluidität der Membran zu diskutieren; andererseits ist auch eine gestörte Mitochondrienfunktion eine mögliche Ursache für die Schädigung der Leber. Auf den Einfluß verminderter ungesättigter FFS in diesem Zusammenhang wurde schon mehrfach hingewiesen. Zusammengefaßt ist die Leber mit der Mobilisierung von Energiereserven, der Bereitstellung von Gerinnungsfaktoren sowie mit der Funktion des Retikuloendothelialen Systems (RES) an der Pathophysiologie des Schocks beteiligt (107).
Die Schädigung der RES-Funktion erklärt die Sepsishäufigkeit bzw. die Infektionsanfälligkeit nach schweren Verbrennungen. Die Fähigkeit des RES zur Phagozytose ist deut-

lich vermindert (115). Als pathogenetische Faktoren werden von Arturson (4) die Mikrozirkulationsstörung mit verminderter Durchblutung von Leber und Milz sowie eine direkte Unterdrückung der RES-Funktion durch erhöhte ACTH- und Corticoidsekretion angenommen. Der Mangel an ungesättigten FFS könnte also über die Mikrozirkulationsstörung auch an der gestörten RES-Funktion mitbeteiligt sein.
Eine Zusammenfassung der diskutierten Zusammenhänge siehe in folgendem Schema.
Abschließend kann man feststellen, daß dem Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie er im Verlauf von 72 Stunden nach Verbrennung beobachtet werden kann, an der Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit möglicherweise ein wesentlicher Anteil zukommt. Einflüsse auf folgende Funktionsstörungen sind diskutiert worden:

- auf den Hypermetabolismus
- auf Schädigung der Mitochondrien mit Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung
- auf Störung der Mikrozirkulation
- auf erhöhte Thrombocytenaggregation
- auf Permeabilitätsstörungen der Membranen
- auf die Hämolyse
- auf Störungen der Lungenfunktion
- auf Nierenveränderungen mit Oligurie
- auf Leberfunktionsstörungen
- auf RES-Hemmung

Eine abschließende Wertung des Anteils, mit dem Veränderungen im Muster der freien Fettsäuren an der Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit beteiligt sind, ist natürlich kaum möglich. Es ist außerdem wahrscheinlich, daß einige Einflüsse über weitere Mediatoren, insbesondere über Prostaglandine, vermittelt werden.

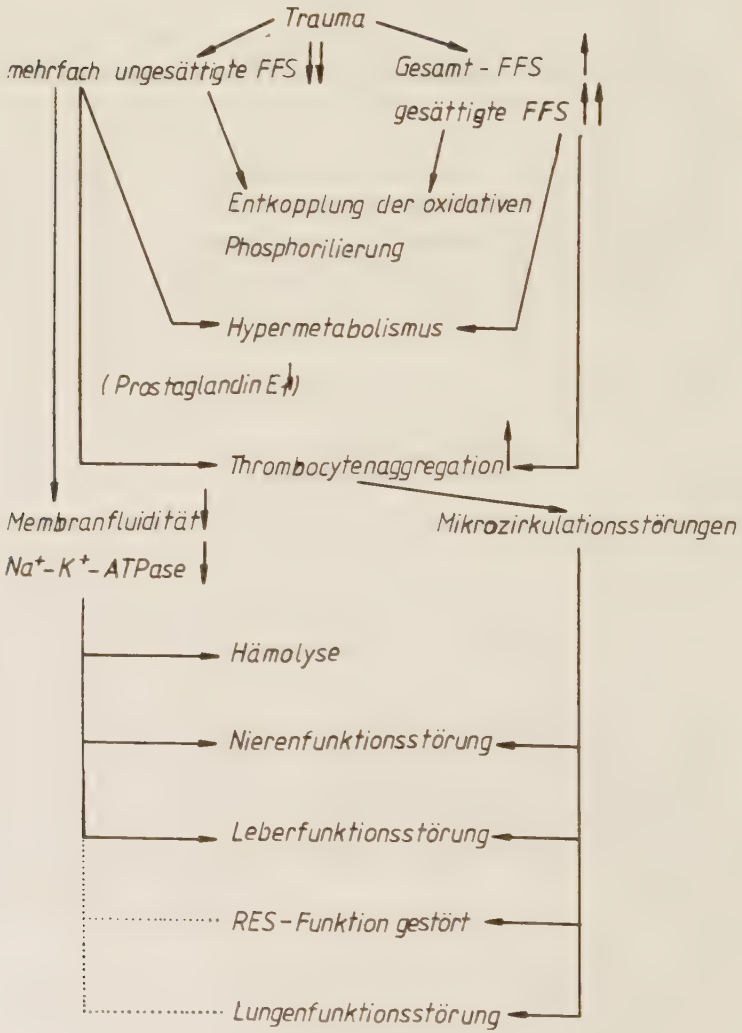
Postscriptum

Als Nachtrag möchte ich noch auf eine Veröffentlichung der Forschergruppe Ernährung an der Medizinischen Poliklinik der Universität München und Anaesthesieabteilung des Krankenhaus-Zweckverbandes Augsburg (G. Wolfram, J. Eckart und N. Zöllner 1980) hinweisen, die Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurestoffwechsels bei Schwerverletzten untersuchte. Bei vier untersuchten Patienten kam es kurze Zeit nach der Verletzung zu einem deutlichen Abfall der Linolsäure, der bei allen Lipidfraktionen proportional gleich ausfiel. Die parenterale Zufuhr von mehr als 50 g Linolsäure pro Tag führte zu einem Anstieg der Linolsäure in den Lipidfraktionen auf normale Werte. Als Ausdruck eines Linolsäuremangels in den Geweben stieg die Eicosatriensäure (C 20:3) in den Phosphatiden der LDL und HDL an und fiel nach Linolsäurezufuhr wieder ab. Im Verlauf des Krankheitsgeschehens wirkte sich der Linolsäureabfall auch auf den Arachidonsäurespiegel aus und es bedurfte erheblicher Mengen an Linolsäure, um den Arachidonsäurespiegel wieder anzuheben.

In der Arbeit wurde auf die Bedeutung und Funktion der essentiellen Fettsäuren im Organismus hingewiesen. So verursache ein Linolsäuremangel beim Menschen klinische Symptome wie Anaemie, Ekzem, Wundheilungsstörungen und Verminderung des intraokulären Druckes.

Abschließend wurde festgestellt, daß nach den initialen Behandlungsmaßnahmen und dem Abklingen der akuten Reaktionen von Kreislauf und Stoffwechsel eine vollwertige Ernährung des Patienten sichergestellt werden muß. So kann der Bedarf des Schwerverletzten bei 50 g Linolsäure pro Tag und höher liegen.

# Freie Fettsäuren (FFS) - mögliche Einflüsse auf die pathophysiologischen Störungen nach Verbrennung



## VI. Zusammenfassung

Viele der im Verlauf des Verbrennungsschocks auftretenden z.T. schwerwiegenden Störungen, die auch im Zusammenhang mit dem Problem des Spättodes stehen könnten, sind noch weitgehend unerforscht. So können die auftretenden Membranschäden, die erhöhte Thrombocytenaggregation und die damit in Zusammenhang stehende Verbrauchskoagulopathie, die Mikrozirkulationsstörung, Veränderungen des Surfactant der Lunge und das Lungenödem sowie die auftretende Hämolyse zwar beschrieben, jedoch nicht hinreichend pathobiochemisch erklärt werden.

Um zur Aufklärung dieser Probeleme beizutragen, wurden die Muster der freien Fettsäuren im Serum von Ratten nach einer 20%igen Verbrennung bestimmt. Die Analyse der Fettsäuren erfolgte nach Extraktion gaschromatographisch. Es wurden die Werte 1/2, 1, 6, 24, 48 und 72 Stunden nach einem Verbrennungstrauma ermittelt. Zum Vergleich wurde das Fettsäuremuster einer unverbrannten Kontrollgruppe bestimmt.

Die Analyse ergab folgende charakteristische Veränderungen:

1. Einen signifikanten Anstieg ($P = 0{,}01$) der Palmitinsäure (C16:0), Palmitoleinsäure (C16:1), Ölsäure (C18:1), Linolsäure (C18:2) und der Linolensäure (C18:3) bis 6 Stunden nach der Verbrennung.
2. Einen gleichbleibend hohen Spiegel der Palmitinsäure (C16:0) auch nach 72 Stunden.
3. Einen leichten aber signifikanten Abfall der Palmitoleinsäure und der Ölsäure nach 48 und 72 Stunden.
4. Einen Anstieg der mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolsäure und Linolensäure bis 24 Stunden nach Verbrennung und einen anschließenden extremen Abfall ($P = 0{,}01$).

Die Funktion der Fettsäuren, vor allem auch der Linol- und Linolensäure als Membranbausteine, ist von großer Bedeutung. Sie beeinflussen u.a. wesentlich die Fluidität und Membranpermeabilität. Weiterhin sind die mehrfach ungesättigten

Fettsäuren Prostaglandinsynthesevorstufen, wobei den Prostaglandinen eine noch kaum erforschte Rolle in der Pathobiochemie der Verbrennungen zukommt.
Der chrakteristische Verlauf der mehrfach ungesättigten Fettsäuren läßt einen Zusammenhang mit Membranschäden, erhöhter Thrombocytenaggregation, den Mikrozirkulationsstörungen, Veränderungen des Surfactant der Lunge und anderen Organveränderungen (Niere, Leber, RES) vermuten. Ihr steiler Abfall dürfte vor allem durch Autooxidation mangels Antioxidantien, durch Abbau zu Energiegewinnung sowie durch Einbau in Lipoproteine und Membranen bedingt sein. Die Bedeutung der freien Fettsäuren für den Energiestoffwechsel der Zelle nach schweren Traumata steht außer Frage.
Definitive Aussagen über Ursachen und Wirkungen des Musters der freien Fettsäuren nach einem Verbrennungstrauma sind noch nicht möglich. Um die genauen pathobiochemischen Zusammenhänge zu erfassen, wäre u.a. eine genaue Analyse des Membranstoffwechsels sowie der Stoffwechselprodukte der Fettsäuren, speziell auch der Prostaglandine, nach Verbrennungen notwendig.

## VII. Tabellen der Einzelwerte der Bestimmungen

Tabelle 1

Einzelergebnisse der Bestimmung der Capronsäure C6 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,012 | 0,008 | 0,004 | 0,011 | 0,010 | 0,010 | 0,007 |
| 2 | 0,014 | 0,007 | 0,006 | 0,008 | 0,016 | 0,006 | 0,003 |
| 3 | 0,015 | 0,010 | 0,007 | 0,010 | 0,016 | 0,013 | 0,003 |
| 4 | 0,016 | 0,001 | 0,004 | 0,002 | 0,000 | 0,006 | 0,006 |
| 5 | 0,018 | 0,017 | 0,008 | 0,008 | 0,014 | 0,001 | 0,005 |
| 6 | 0,029 | 0,005 | 0,006 | 0,007 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 7 | 0,020 | 0,012 | 0,012 | 0,009 | 0,013 | 0,001 | 0,004 |
| 8 | 0,007 | 0,009 | 0,006 | 0,019 | 0,002 | 0,004 | 0,008 |
| 9 | 0,019 | 0,009 | 0,004 | 0,012 | 0,021 | 0,004 | 0,005 |
| 10 | 0,003 | 0,009 | 0,004 | 0,005 | 0,000 | 0,002 | 0,007 |
| 11 | 0,009 | | | | 0,001 | 0,002 | |
| 12 | 0,006 | | | | | 0,008 | |
| $\bar{x}$ | 0,014 | 0,009 | 0,006 | 0,009 | 0,009 | 0,005 | 0,005 |
| s | 0,007 | 0,004 | 0,003 | 0,005 | 0,008 | 0,004 | 0,002 |

Tabelle 2

Einzelergebnisse der Bestimmung der Caprylsäure C8 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,001 | 0,003 | 0,004 | 0,002 | 0,004 | 0,003 | 0,003 |
| 2 | 0,001 | 0,000 | 0,002 | 0,001 | 0,002 | 0,004 | 0,006 |
| 3 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,003 | 0,002 | 0,004 |
| 4 | 0,003 | 0,002 | 0,005 | 0,001 | 0,000 | 0,003 | 0,003 |
| 5 | 0,003 | 0,004 | 0,001 | 0,002 | 0,002 | 0,000 | 0,005 |
| 6 | 0,005 | 0,002 | 0,005 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,004 |
| 7 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,003 | 0,001 | 0,001 |
| 8 | 0,002 | 0,002 | 0,005 | 0,002 | 0,003 | 0,004 | 0,004 |
| 9 | 0,003 | 0,001 | 0,003 | 0,002 | 0,001 | 0,004 | 0,006 |
| 10 | 0,001 | 0,004 | 0,004 | 0,006 | 0,005 | 0,003 | 0,004 |
| 11 | 0,008 | | | | 0,000 | 0,003 | 0,005 |
| 12 | 0,005 | | | | 0,000 | 0,007 | |
| $\bar{x}$ | 0,003 | 0,002 | 0,003 | 0,002 | 0,009 | 0,003 | 0,004 |
| s | 0,002 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,008 | 0,004 | 0,001 |

Tabelle 3

Einzelergebnisse der Bestimmung der Caprinsäure C10 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 2 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| 3 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| 4 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,002 | 0,001 |
| 5 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,002 | 0,001 | 0,001 |
| 6 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,002 | 0,001 | 0,001 |
| 7 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,000 |
| 8 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,000 |
| 9 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,002 | 0,001 | 0,002 |
| 10 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| 11 | 0,002 | | | | 0,002 | 0,001 | 0,002 |
| 12 | 0,001 | | | | | 0,001 | |
| $\bar{x}$ | 0,0003 | 0,0001 | 0,0004 | 0,001 | 0,0004 | 0,001 | 0,001 |
| s | 0,001 | 0,0003 | 0,001 | 0,001 | 0,0007 | 0,0003 | 0,001 |

Tabelle 4

Einzelergebnisse der Bestimmung der Laurinsäure C12 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| 2 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 3 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 |
| 4 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,000 | 0,001 | 0,000 |
| 5 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 |
| 6 | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 7 | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 8 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 9 | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,001 | 0,000 |
| 10 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 11 | 0,000 | | | | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| 12 | 0,000 | | | | | 0,001 | |
| $\bar{x}$ | 0,001 | 0,001 | 0,0003 | 0,001 | 0,0007 | 0,001 | 0,0001 |
| s | 0,001 | 0,0005 | 0,0005 | 0,001 | 0,0005 | 0,001 | 0,0003 |

Tabelle 5

Einzelergebnisse der Bestimmung der Myristinsäure C14 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,002 | 0,003 | 0,001 | 0,003 | 0,002 | 0,002 | 0,002 |
| 2 | 0,004 | 0,005 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,001 | 0,001 |
| 3 | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,003 | 0,002 | 0,002 | 0,001 |
| 4 | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,004 | 0,002 | 0,003 | 0,001 |
| 5 | 0,003 | 0,003 | 0,002 | 0,003 | 0,002 | 0,004 | 0,001 |
| 6 | 0,003 | 0,002 | 0,001 | 0,004 | 0,002 | 0,002 | 0,002 |
| 7 | 0,004 | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,003 | 0,002 | 0,001 |
| 8 | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,001 | 0,004 | 0,001 | 0,001 |
| 9 | 0,004 | 0,002 | 0,001 | 0,002 | 0,003 | 0,001 | 0,001 |
| 10 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,003 | 0,001 | 0,001 |
| 11 | 0,001 | | | | 0,002 | 0,001 | |
| 12 | 0,001 | | | | | 0,001 | |
| $\bar{x}$ | 0,002 | 0,002 | 0,001 | 0,003 | 0,0025 | 0,002 | 0,001 |
| s | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,0007 | 0,001 | 0,0004 |

Tabelle 6

Einzelergebnisse der Bestimmung der Palmitinsäure C16:0 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,019 | 0,028 | 0,026 | 0,026 | 0,044 | 0,037 | 0,030 |
| 2 | 0,017 | 0,034 | 0,038 | 0,019 | 0,034 | 0,033 | 0,036 |
| 3 | 0,012 | 0,029 | 0,034 | 0,026 | 0,027 | 0,024 | 0,017 |
| 4 | 0,013 | 0,025 | 0,029 | 0,026 | 0,025 | 0,022 | 0,027 |
| 5 | 0,018 | 0,041 | 0,026 | 0,028 | 0,020 | 0,020 | 0,028 |
| 6 | 0,019 | 0,026 | 0,035 | 0,034 | 0,017 | 0,027 | 0,034 |
| 7 | 0,017 | 0,023 | 0,023 | 0,047 | 0,042 | 0,025 | 0,042 |
| 8 | 0,022 | 0,030 | 0,024 | 0,032 | 0,032 | 0,027 | 0,034 |
| 9 | 0,014 | 0,024 | 0,031 | 0,031 | 0,031 | 0,031 | 0,021 |
| 10 | 0,023 | 0,027 | 0,030 | 0,026 | 0,043 | 0,023 | 0,036 |
| 11 | 0,024 | | | | 0,022 | 0,035 | |
| $\bar{x}$ | 0,018 | 0,029 | 0,030 | 0,030 | 0,031 | 0,028 | 0,031 |
| s | 0,004 | 0,005 | 0,005 | 0,007 | 0,009 | 0,006 | 0,008 |

Tabelle 7

Einzelergebnisse der Bestimmung der Palmitoleinsäure C16:1 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,010 | 0,008 | 0,007 | 0,010 | 0,008 | 0,005 | 0,003 |
| 2 | 0,009 | 0,014 | 0,011 | 0,009 | 0,009 | 0,004 | 0,011 |
| 3 | 0,004 | 0,010 | 0,008 | 0,012 | 0,007 | 0,007 | 0,002 |
| 4 | 0,004 | 0,007 | 0,005 | 0,009 | 0,004 | 0,008 | 0,000 |
| 5 | 0,006 | 0,008 | 0,007 | 0,012 | 0,010 | 0,005 | 0,000 |
| 6 | 0,007 | 0,010 | 0,006 | 0,009 | 0,007 | 0,008 | 0,010 |
| 7 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,010 | 0,012 | 0,004 | 0,007 |
| 8 | 0,012 | 0,008 | 0,004 | 0,010 | 0,015 | 0,003 | 0,002 |
| 9 | 0,006 | 0,006 | 0,005 | 0,010 | 0,010 | 0,004 | 0,002 |
| 10 | 0,007 | 0,005 | 0,007 | 0,008 | 0,012 | 0,003 | 0,002 |
| 11 | 0,004 | | | | 0,007 | 0,005 | |
| $\bar{x}$ | 0,007 | 0,008 | 0,007 | 0,010 | 0,009 | 0,005 | 0,004 |
| s | 0,003 | 0,003 | 0,002 | 0,001 | 0,003 | 0,002 | 0,004 |

Tabelle 8

Einzelergebnisse der Bestimmung der Stearinsäure C18:0 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,009 | 0,015 | 0,010 | 0,010 | 0,016 | 0,012 | 0,009 |
| 2 | 0,010 | 0,016 | 0,011 | 0,016 | 0,004 | 0,010 | 0,011 |
| 3 | 0,005 | 0,009 | 0,016 | 0,013 | 0,004 | 0,004 | 0,007 |
| 4 | 0,006 | 0,010 | 0,014 | 0,032 | 0,009 | 0,005 | 0,007 |
| 5 | 0,010 | 0,016 | 0,010 | 0,014 | 0,004 | 0,011 | 0,008 |
| 6 | 0,011 | 0,008 | 0,014 | 0,014 | 0,004 | 0,009 | 0,019 |
| 7 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,007 | 0,010 | 0,012 | 0,011 |
| 8 | 0,024 | 0,010 | 0,011 | 0,018 | 0,004 | 0,010 | 0,012 |
| 9 | 0,016 | 0,009 | 0,010 | 0,006 | 0,004 | 0,009 | 0,011 |
| 10 | 0,014 | 0,009 | 0,013 | 0,016 | 0,006 | 0,009 | 0,009 |
| 11 | | | | | 0,004 | 0,008 | |
| 12 | | | | | | 0,010 | |
| $\bar{x}$ | 0,012 | 0,011 | 0,012 | 0,015 | 0,006 | 0,009 | 0,010 |
| s | 0,005 | 0,003 | 0,002 | 0,007 | 0,004 | 0,002 | 0,003 |

Tabelle 9

Einzelergebnisse der Bestimmung der Ölsäure C18:1 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,017 | 0,029 | 0,013 | 0,026 | 0,030 | 0,025 | 0,028 |
| 2 | 0,018 | 0,030 | 0,025 | 0,013 | 0,030 | 0,016 | 0,014 |
| 3 | 0,016 | 0,035 | 0,026 | 0,031 | 0,021 | 0,020 | 0,009 |
| 4 | 0,009 | 0,024 | 0,021 | 0,027 | 0,021 | 0,028 | 0,011 |
| 5 | 0,012 | 0,019 | 0,020 | 0,034 | 0,020 | 0,029 | 0,006 |
| 6 | 0,020 | 0,037 | 0,026 | 0,030 | 0,018 | 0,016 | 0,006 |
| 7 | 0,020 | 0,019 | 0,019 | 0,024 | 0,050 | 0,020 | 0,030 |
| 8 | 0,027 | 0,017 | 0,016 | 0,024 | 0,029 | 0,018 | 0,026 |
| 9 | 0,017 | 0,018 | 0,021 | 0,026 | 0,026 | 0,014 | 0,010 |
| 10 | 0,029 | 0,013 | 0,020 | 0,020 | 0,038 | 0,013 | 0,019 |
| 11 | 0,022 | | | | 0,021 | 0,010 | 0,009 |
| 12 | | | | | | 0,009 | |
| $\bar{x}$ | 0,019 | 0,024 | 0,021 | 0,026 | 0,028 | 0,018 | 0,015 |
| s | 0,006 | 0,008 | 0,004 | 0,006 | 0,010 | 0,007 | 0,009 |

Tabelle 10

Einzelergebnisse der Bestimmung der Linolsäure C18:2 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,015 | 0,016 | 0,000 | 0,017 | 0,008 | 0,002 | 0,000 |
| 2 | 0,013 | 0,002 | 0,006 | 0,016 | 0,007 | 0,009 | 0,000 |
| 3 | 0,018 | 0,002 | 0,018 | 0,021 | 0,009 | 0,010 | 0,006 |
| 4 | 0,006 | 0,015 | 0,000 | 0,017 | 0,029 | 0,037 | 0,000 |
| 5 | 0,011 | 0,001 | 0,009 | 0,026 | 0,008 | 0,023 | 0,002 |
| 6 | 0,008 | 0,003 | 0,000 | 0,021 | 0,025 | 0,026 | 0,003 |
| 7 | 0,017 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,027 | 0,018 | 0,000 |
| 8 | 0,010 | 0,003 | 0,007 | 0,016 | 0,038 | 0,003 | 0,007 |
| 9 | 0,029 | 0,005 | 0,008 | 0,020 | 0,009 | 0,011 | 0,001 |
| 10 | 0,013 | 0,001 | 0,000 | | 0,045 | 0,001 | 0,000 |
| 11 | | | | | 0,027 | 0,002 | |
| $\bar{x}$ | 0,014 | 0,006 | 0,006 | 0,018 | 0,021 | 0,013 | 0,002 |
| s | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,004 | 0,014 | 0,012 | 0,003 |

Tabelle 11

Einzelergebnisse der Bestimmung der Linolensäure C18:3 (in mg/ml) mit Mittelwert und Standardabweichung.

| Nr. | K | 1/2 | 1 | 6 | 24 | 48 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,007 | 0,025 | 0,008 | 0,018 | 0,008 | 0,002 | 0,000 |
| 2 | 0,010 | 0,015 | 0,011 | 0,023 | 0,052 | 0,004 | 0,000 |
| 3 | 0,003 | 0,024 | 0,020 | 0,018 | 0,024 | 0,002 | 0,001 |
| 4 | 0,008 | 0,013 | 0,010 | 0,025 | 0,027 | 0,006 | 0,000 |
| 5 | 0,006 | 0,026 | 0,019 | 0,021 | 0,029 | 0,007 | 0,000 |
| 6 | 0,011 | 0,024 | 0,004 | 0,028 | 0,015 | 0,012 | 0,000 |
| 7 | 0,008 | 0,009 | 0,024 | 0,014 | 0,020 | 0,004 | 0,000 |
| 8 | 0,012 | 0,013 | 0,008 | 0,030 | 0,015 | 0,003 | 0,008 |
| 9 | 0,009 | | 0,013 | 0,008 | 0,048 | 0,003 | 0,006 |
| 10 | 0,006 | | 0,008 | | 0,025 | 0,002 | 0,000 |
| 11 | | | | | | 0,002 | |
| $\bar{x}$ | 0,008 | 0,019 | 0,013 | 0,021 | 0,026 | 0,004 | 0,002 |
| s | 0,003 | 0,007 | 0,006 | 0,007 | 0,014 | 0,003 | 0,003 |

## VIII. Literaturverzeichnis

(1) ALLGÖWER,M.: Problems of the severely burned patient.
Bull.Soc.int.Chir. 32,287-289 (1973)

(2) ALLISON,S.P.,P.HINTON and M.J.CHAMBERLAIN: Intravenous glucose-tolerance,insulin and free-fatty--acide levels in burned patients.
Lancet 1968 II,1113-1116

(3) ARTURSON,G.: Quantitative changes in capillary filtration,diffusion and permeability in experimental burns.
In: WALLACE,A.B. and A.W.WILKINSON:
Research in burns- 2nd intern.Congress,
Edinburgh 1965 pp 70-78
Edinburgh,London: Livingstone 1966

(4) ARTURSON,G.: Der Verbrennungsschock.
In: Triangel (Sandoz-Zeitschrift)
13,105-120 (1975)

(5) BARTON,R.N.: Ketone body metabolism after trauma.
In: PORTER,R. and J.KNIGHT:
Energy metabolism in trauma.
A Ciba-Foundation-Symposium pp 173-182
London: Churchill 1970

(6) BATSTONE,G.F., K.G.M.M. ALBERTI,L.HINKS,J.E.LAING,J.E. WARD,D.W.ELY and S.R.BLOOD: Metabolic studies in subjects following thermal injury: Intermediary metabolites, hormones and tissue oxygenation.
Burns 2,207-225 (1976)

(7) BAUE,A.E.,I.H.CHAUDRY,M.A.WARTH and M.M.SAYEED:
Cellular alterations with shock and ischemia.
Angiology 25,31-42 (1974)

(8) BAUER,F.E.: Untersuchungen des Fettstoffwechsels nach experimenteller Verbrennung.
med. Diss. Tübingen 1977

(9) BAYER,E.: Gas-Chromatographie 2.Aufl.
Berlin: Springer 1962

(10) BELL,F.P.: Transfer of cholesterol between serum lipoproteins, isolated membrans and intact tissue.
Exp. Molec. Path. 19,293-303 (1973)

(11) BERGENTZ,S.-E.: Der septische Schock: Störungen der Blutgerinnung.
Triangel (Sandoz-Zeitschrift) 13, 129-132 (1975)

(12) BERMAN,I.R.: The lung lesion in shock.
Adv. exp. Med. Biol. 23,51-56 (1971)

(13) BIRKE,G.,L.R.CARLSON and S.-O.LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma.III.Plasma lipids and lipoproteins in burns.
Acta.med.Scand. 178,337-350 (1965)

(14) BIRKE,G.,H.DUNNER,S.-O.LILJEDAHL,B.PERNOW,L.O.PLANTIN and L.TROELL: Histamine, catecholamines and adrenocortical steroids in burns.
Acta.chir.scand. 114,87-98 (1957)

(15) BLOOM,W.L.: Changes in blood ketones during hemorrhage and shock in the rat.
Metabolism 10,171-173 (1961)

(16) BOGGUST,W.A.: Platelet lipids and coagulation in plasma.I.Isolation and analysis.
Ir.J.Med.Sci. 141,128-135 (1972)

(17) BRANEMARK,P.J.,U.BREINE,M.JOSCHI and B.URBASCHEK: Microvascular pathophysiologie of burned tissue.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 150,474-494 (1968)

(18) BRAUN,J.S.: Freie Fettsäuren im Serum.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 9,383-386 (1971)

(19) BREITFELLNER,G.: Zur Pathophysiologie des Schocks.
ZFA(Stuttgart) 54,417-426 (1978)

(20) BRUCKER,H.: Verhalten von Lactat, Pyruvat und der Harnsäure nach tierexperimenteller Ver-

brennung bei 100°C und 250°C.
med. Diss. Tübingen 1976

(21) BUCHBORN,E.: Akutes Nierenversagen.
In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie 4. Auflage S. 925-927
Stuttgart: Thieme 1979

(22) BUCHER,H.W.: Die Bedeutung der freien Plasmafettsäuren beim Myocardinfarkt.
Dtsch.med.Wochenschr. 99,16-19 (1974)

(23) BUDDECKE,E.: Grundriss der Biochemie. 5. Aufl.
Berlin, New York: de Gruyter 1977

(24) CARLSON,L.A.: Mobilization and utilization of lipids after trauma: Relation to caloric homeostasis.
In: PORTER,R. and J.KNIGHT: Energy metabolism in trauma.
A Ciba Foundation Symposium. pp 155-163
London: Churchill 1970

(25) CARLSON,L.A. and P.R.BALLY: Inhibition of lipid mobilization.
In: RENOLD,A.E. and G.F.CAHILL JR.: Handbook of Physiology, Sect. 5: Adipose tissue. pp 557-574
Baltimore: Waverly Press 1965

(26) CARLSON,L.A. and S.O.LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma.IV.Effect of treatment with intravenous fat emulsion on plasma lipids, proteins and clinical condition of turned patients.
Acta. chir. scand. 137,123-129 (1971)

(27) CARLSON,L.A.,S.-O.LILJEDAHL and C.WIRSEN: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilization.
Acta. med. scand. 178, 81-101 (1965)

(28) CLAUSS,G. und H.EBNER: Grundlagen der Statistik.
6. Aufl.

Berlin: Volk und Wissen Volkseigener Verlag 1974

(29) COOPER,N.,Y.MATSUURA,B.S.MURNER and W.H.LEE JR.: Analysis of pathologic mechanism in pulmonary surfactant distruction following thermal burn.
Am. Surg. 33,882-889 (1967)

(30) CUTHBERTSON,D.P.: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning.
J.roy.Coll.Surg.Edinb. 15,239-249 (1970)

(31) DAVSON,H. and J.F.DANIELLI: The permeability of natural membranes.
Cambridge: University Press 1943

(32) DAVSON,H. and J.F.DANIELLI: The permeability of natural membranes.
Cambridge: University Press 1952

(33) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 7. Aufl.
Basel: J.R.Geigy A.G., Pharma, 1968

(34) DOLE,V.P.: Arelation between non-esterfied fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J.Clin.Invest. 35,150-154 (1956)

(35) DOLECEK,R. and W.MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns.
Acta. chir. plast.(Praha) 12,217-222 (1970)

(36) DOMRES,B.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsel nach experimentellen Verbrennungen.
med. Habilitationsschrift Tübingen 1977

(37) DOMRES,B.,W.HELLER,L.KOSLOWSKI,G.LÄCHELT,E.BEGLAU and R.HETTICH: The changes of carbohydrate metabolism after experimental burning.
4. Congress International De Quemaduras, Buenos Aires, Argentinia 16.-21.9.1974
(vervielfältigtes Manuskript)

(38) DONABEDIAN,R.K. and A.KARMEN: Fatty acid transport

and incorporation into human erythrocytes in vitro.
J.Clin.Invest. 46,1017-1027 (1967)

(39) DOUSTE-BLAZY,L.,H.CHAP and P.GAUTHERON: Platelet lipid composition.
Hämostasis 2,85-91 (1973-1974)

(40) ECKSCHLAGER,K.: Fehler bei chemischen Analysen.
2. Aufl.
Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1965

(41) EKLUND,J. and D.HALLBERG: Hyper-osmolality and lipolysis.I.An experimental study with reference to hypernatriemia in burned patients.
Acta. chir. scand. 136,91-93 (1970)

(42) EVANS,A.J.: General management of severe burns.
In: LORTHIOIR,J.: Physiopathologie et traitment des brulures. pp 24-57
Bruxelles: Presses Academiques Européennes 1964

(43) GEDIGK,P.: Örtliche und allgemeine Störungen des Kreislaufs.
In: EDER,M. und P.GEDIGK: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 30. Aufl. S. 69-106
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

(44) GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE, Berlin 1974
Selecta 1974,Nr. 48 4270-4280

(45) GJESDAL,K.: Platelet function and plasma free fatty acids during myocardial infarction and severe angina pectoris.
Scand.J.Haematol. 17, 205-212(1976)

(46) GRÜNERT,A.,M.OLBERMANN und M.GRÜNERT-FUCHS: Serumkonzentrationen der einzelnen Nichtester-

fettsäuren bei Patienten nach Kardioversion und akutem Myokardinfarkt. Untersuchungen zur Frage der diagnostischen Relevanz der Nichtesterfettsäuren und ihrer Arrythmogenität.
Med. Welt 27, 1304-1307 (1976)

(47) HAKIM,A.A.: Thermal injury: Release of a cytotoxic factor.
Experientia (Basel) 29, 865-867 (1973)

(48) HARTH,O.: Wasserhaushalt, Stoff-, Flüssigkeitstransport.
In: SCHMIDT,R.F. und G.THEWS 19. Aufl. S. 636-650
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

(49) HEGNER,D. and D.PLATT: Effect of essential phospholipids on the properties of ATPases of isolated rat liver plasma membranes of young and old animales.
Mech. Ageing Dev. 4, 191-200 (1975)

(50) HINTON,P.: Biochemical changes in burned patients.
Postgrad. med. J. 48, 144-147 (1972)

(51) HIRSCH,J.: Fatty acid pattern in adipose tissue.
In: RENOLD,A.E. and G.F.CAHILL JR. pp 181-190
Baltimore: Waverly Press 1965

(52) HOAK,J.C., A.A.SPECTOR, G.L.FRY and B.C.BARNES: Localization of free fatty acids taken up by human platelets.
Blood 40, 16-22 (1972)

(53) HORWITZ,D.L.: Effects of endotoxin and E.coli shock on the metabolism of lipids and carbohydrate.
Adv. exp. med. biol. 23, 195-201 (1971)

(54) HUTH,K.: Veränderungen der Blutfette bei verschiedenen Schockmodellen.

Med. Welt (Stuttgart) 22, 1173-1174 (1971)

(55) HUTH,K., F.W.SCHMAHL, G.OEHLER, R.R.HASSINGER and H. HECKERS: Lipid metabolism and trauma: Experimental fat embolism.
In: SHOEMAKER,W.C., B.M.TAVARES, ED.: Current topics in critical care medicine. pp 148-152
Basel: Karger 1976

(56) JEDRYCHOWSKI,M. und W.HELLER: Ein Beitrag zur Analytik der Fettsäuren in biologischem Material. (in Vorbereitung)

(57) JURAND,J. and M.F.OLIVER: Effects of acute myocardial infarcation and of noradrenalin infusion on fatty acid composition of serum lipids.
Atherosclerosis 11, 157-170 (1970)

(58) KAISER,R.: Chromatographie in der Gasphase. Teil I-IV
Mannheim: Bibliographisches Institut 1965-1969

(59) KARLSON,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 10. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1977

(60) KIRKEBY,K.: Fatty acid composition of serum lipids following a single intake of thyroxine.
Acta. endocrinol. 71, 73-79 (1972)

(61) KIRKEBY,K.: Concentration and fatty acid composition of serum lipids following serious complicating illness in hypothyroidism.
Acta. endocrinol. 71, 80-85 (1972)

(62) KIRKEBY,K. and J.BJERKEDAL: Concentration and fatty acid composition of serum lipid fractions following ACTH in rabitts.
Acta. med. scand. 192, 529-533 (1972)

(63) KLAUS,D.: Gaschromatographische Analyse von Fettsäuren aus biologischem Material.
Diagnostik 1976 Nr. 6 200-202

(64) KOSLOWSKI,L.: Der Wandel der Infektion als Krankheitsfaktor und Todesursache nach Verbrennungen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 672-675 (1963)

(65) KOSLOWSKI,L. und F.KRAUSE: Kälte und Wärme. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie 4. Aufl. S. 1110-1124 Stuttgart: Thieme 1979

(66) KUKRAL,J.C. and W.C.SHOEMAKER: The metabolic sequelace of burn trauma. Surg. Clin. N. Amer. 50, 1211-1216 (1970)

(67) KURIEN,V.A. and M.F.OLIVER: A metabolic cause for arrythmias during acute myocardial hypoxia. Lancet 1970 I, 813-815

(68) LAING,J. and G.M.G.BARTON: Serum enzyme levels in burned patients. In: WALLACE,A.B. and A.W.WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress Edinburgh 1965 pp 98-103 Edinburgh, London: Livingstone 1966

(69) LOEW,D. und K.MENG: Blutchemische Veränderungen und Mortalität beim standardisierten Verbrühungsschock der Ratte. Langenbecks Arch. klin. Chir. 335, 321-330 (1974)

(70) LOWERY,B.D. and J.H.SUGG: Pulmonary dysfunction after shock and trauma. Adv. exp. med. biol. 23, 415-430 (1971)

(71) LUDEWIGS,M. und A.RÖTZLER: Pipettierungsgenauigkeit und Qualität von Laborwerten. Diagnostik 1976 Nr. 17 593-595

(72) MESSMER,K.: Pathophysiologische Aspekte und Probleme des Schocks. Triangel (Sandoz-Zeitschrift) 13, 85-89 (1975)

(73) MULDER,E. and L.L.VAN DEENEN: Metabolism of red-cell lipids. I. Incorporation in vitro of fatty acids into phospholipids from mature erythrocytes.
Biochim. Biophys. Acta 106, 106-117 (1965)

(74) NELSON,G.J.: Handling, extraction, and storage of blood samples.
In: NELSON,G.J.: Blood lipids and lipoproteins: quantitation, composition, and metabolism.
pp 3-23
New York: Wiley-Interscience 1972

(75) OPIE,L.H., M.TANSEY and B.M.KENELLY: Proposed metabolic vicious circle in patients with large myocardial infarcts and high plasma-free-fatty-acid concentrations.
Lancet 1977 II, 890-892

(76) PARDUN,H.: Analyse der Fette und Fettbegleitstoffe.
In: HEIMANN,W.: Handbuch der Lebensmittelchemie. Bd.IV Fette und Lipoide.
Berlin: Springer 1969

(77) POLLERT,B.: Verhalten von Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat und der Isocitratdehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100°C und 250°C.
med. Diss. Tübingen

(78) RADERECHT,H.J.: Pathobiochemie des Lipidstoffwechsels.
1. Aufl.
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1977

(79) RAPOPORT,S.M.: Medizinische Biochemie. 5. Aufl.
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1973

(80) RAZ,A. and A.LIVNE: Differential effects of lipids on the osmotic fragility of erythrocytes.

Biochim. Biophys. Acta. 311, 222-229 (1973)

(81) RENAUD,S., K.KUBA, C.GOULET, Y.LEMIRE and C.ALLARD: Relationship between fatty acid composition of platelets and platelet aggregation in rat and man: relation to thrombosis.
Circulat. Res. 26, 553-564 (1970)

(82) RIEU,M., L.RAUTU, D.WASSERMANN et M.SCHLOTTERER: Evolution du taux des acides gras sanguins chez le grand brulé.
Anesth. Analg. (Paris) 34, 1323-1329 (1977)

(83) ROBB,H.J.: Dynamics of microcirculation during a burn.
Arch. Surg. 94, 776-780 (1967)

(84) RUBNER,M.: Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel.
Z.Biol. 19, 535-562 (1883)

(85) SACHAR,L., W.WALKER and J.WHITTICO: Carbohydrate tolerance, blood ketone levels and nitrogen balance after human trauma (fractures).
Arch. Surg. 60, 837-844 (1950)

(86) SACHS,L.: Statistische Auswertmethoden. 3. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1971

(87) SAILER,S.: Kinetik von freien Fettsäuren und Triglyceriden bei Hyperlipoproteinämien.
In: LANG,W. und E.PLATZER: Störungen des Fettstoffwechsels. S. 35-52
München: Otto Spatz 1973

(88) SCHICK,G.: Verhalten von beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat und Serumcholinesterase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100°C und 250°C.
med. Diss. Tübingen

(89) SCHLIERF,G. und W.KAHLKE: Fettstoffwechsel.
In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl. S. 135-176
Stuttgart: Thieme 1979

(90) SCHMID,M.: Leber.
In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl. S. 815-849
Stuttgart: Thieme 1979

(91) SCHMIDT,R.F.: Das Neuron und seine Umgebung.
In: SCHMIDT,R.F. und G.THEWS: Physiologie des Menschen. 19. Aufl. S. 2-6
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

(92) SCHOENENBERGER,G.A.: Burn toxin isolated from mouse and human skin. Their charcterization and immunotherapy effects.
In: JUDERBITZIN,T.M. Ed.: Prophylaxis of infections and other diseases.
Monographs in allergy 9, pp 72-139
Basel: Karger 1975

(93) SCHOENENBERGER,G.A., M.ALLGÖWER, L.B.CUENI, U.EPPENBERGER and K.E.STÄDTLER: Isolation, biological and antigenic properties of a spezific toxin formed in thermally altered mouse skin.
Europ. J. clin. Invest 2, 154-162 (1972)

(94) SCHOENENBERGER,G.A., L.B.CUENI, U.BAUER, U.EPPENBERGER and M.ALLGÖWER: Isolation and characterization of a toxic lipid-protein complex formed in mouse skin by controlled energy. Comparison to an inactive precursor derived from thermally unexposed of native skin.
Biochim. biophys. Acta 263, 149-163 (1972)

(95) SCHUBORTZ,R.: Gaschromatographische Analyse von Fettsäuren aus biologischem Material.

Diagnostik 1976 Nr. 9 200-202

(96) SCHUMER,W. and J.C.KUKRAL: Metabolism of shock. Surgery 63, 630-636 (1968)

(97) SCRIBA,P.C. und K.VON WERDER: Hypothalamus und Hypophyse.
In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl. S. 286-315
Stuttgart: Thieme 1979

(98) SEIDEL,D.: Plasmalipoproteine: Biochemie und klinische Aspekte.
In: LANG,W. und E.PLATZER: Störungen des Fettstoffwechsels. S. 9-34
München: Otto Spatz 1973

(99) SHANBOUR,L.L.: Biochemical - biophysical basis of shock.
Adv. exp. med. biol. 23, 437-439 (1971)

(100) SHUCK,J.M., P.EATON, L.W.SHUCK, T.L.WACHTEL and D.S. SCHADE: Dynamics of insulin and glucagon secretions in severely burned patients.
J. trauma 17, 706-713 (1977)

(101) SINGER,S.J. and G.L.NICHOLSON: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes.
Science 175, 720-731 (1972)

(102) SKIPSKI,V.P.: Lipid composition of lipoproteins in normal and diseased states.
In: NELSON,G.J.: Blood lipids and lipoproteins: quantitation, composition, and metabolism.
pp 471-583
New York: Wiley-Interscience 1972

(103) SMITH,I.M. and K.L.MUKHERJEE: Liver metabolism and energy production in staphylococcus aureus septic shock in mice.
Adv. exp. med. biol. 23, 253-266 (1971)

(104) SMITH,L.L. and U.P.VERAGUT: The liver in shock.
Progr. Surg. (Basel) 4, 55-107 (1964)

(105) SPAHN,U. und E.VOSS: Die freien Fettsäuren des Serums- - Regulationsmechanismen und klinische Bedeutung.
Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 63, 245-254 (1969)

(106) STONER,H.B.: The acute effects of trauma on heat production.
In: PORTER,R. and J.KNIGHT: Energy metabolism in trauma. A Ciba Foundation Symposium. pp 1-7
London: Churchill 1970

(107) VERAGUT,U.P., W.SIEGENTHALER und U.F.GRUBER: Schock.
In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl. S. 664-681
Stuttgart: Thieme 1979

(108) VICTORIA,E.J., L.M.G.VAN GOLDE, K.Y.HOSTETLER, G.L. SCHERPHOF and L.L.M.VAN DEENEN: Some studies on the metabolism of phospholipids in plasma membranes from rat liver.
Biochim. biophys. Acta 239, 443-457 (1971)

(109) WALTER,E.: Biomathematik für Mediziner.
Stuttgart: B.G. Teubner 1975

(110) WEED,R.I. and C.F.REED: Membrane alterations leading to red cell destruction.
Amer. J. of Medicin 41, 681-696 (1966)

(111) WILMORE,D.W., J.M.LONG, A.D.MASON JR., D.W.SKREEN and B.A.PRUITT JR.: Catecholamines: Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury.
Ann. Surg. 180, 653-669 (1974)

(112) WISSEBACH,H.: Pflanzen- und Tierfette.
In: HEIMANN,W.: Handbuch der Lebensmittelchemie. Fette und Lipoide (Bd. 4). S. 9-180

Berlin: Springer 1969

(113) WOLFRAM,G.: Die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren in der parenteralen Ernährung.
In: HELLER,K.L., K.SCHULTIS und B.WEINHEIMER: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. S. 96-101
Stuttgart: Thieme 1974

(114) ZIMMERMANN,W.E.: Intravascular aggregation and slowing down of the blood circulation in the capillary network in severe burns and its importance during shock.
In: LORTHIOIR,J.: Physiopathologie et traitement des brulures. pp 430-435
Bruxelles: Presses Académiques Européenes 1964

(115) ZIMMERMANN,W.E., C.BANNERT, G.KNOTE und CH.MITTERMAYER: Funktionelle und biochemische Veränderungen des retikuloendothelialen Systems der Leber beim Verbrennungsschock und deren mögliche Auswirkungen auf die Infektion.
In: MÜLLER,F.E.: Verbrennungskrankheit: Fortschritte in Klinik und Forschung. Internationales Symposium für Verbrennungen vom 16.-18.Oktober in Bochum.
S. 35-50
Stuttgart, New York: Schattauer 1969

(116) ZÖLLNER,N. und D.EBERHAGEN: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut.
Berlin, New York: Springer 1965

Postscriptum

(117) WOLFRAM,G. J.ECKART und N.ZÖLLNER: Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurestoffwechsels bei Schwerverletzten
Klin. Wochenschr. 58, 1327-1337 (1980)

Herrn Prof. Dr. W. Heller möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit vielmals danken.

Herrn Prof. Dr. B. Domres danke ich für die Unterweisung in die Durchführung der Tierversuche.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Herrn Dr. G. Deichsel für die Beratung und bei der Diplom-Informatikerin B. Pietsch für die Durchführung der statistischen Berechnungen bedanken.

## Lebenslauf

Am 8. November 1953 wurde ich, Detlef Grunert, als Sohn des Steuerbeamten Werner Grunert und der Eva Grunert geb. Barrabas in Sigmaringen geboren.

Von 1960 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Sigmaringen, anschließend von 1961 bis 1964 die Grundschule in Reutlingen.

Im Frühjahr 1964 trat ich in das Johannes-Kepler-Gymnasium in Reutlingen ein, an dem ich am 21. Juli 1972 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1972/73 studierte ich ein Semester Chemie an der Universität Tübingen. Anschliessend arbeitete ich als Kranken -pflegehelfer.

Meine Berufsausbildung zum medizinisch-Technischen Laboranten(MTLA) an der staatlich anerkannten Lehranstalt für Technische Assistentur in der Medizin am Hygiene-Institut der Universität Tübingen begann im Frühjahr 1975 und schloß 1977 mit dem Staatsexamen ab. Anschließend war ich als MTLA im klinisch-chemischen Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen tätig.

Im Sommersemester 1978 erhielt ich einen Studienplatz in Medizin an der Universität Tübingen. Im März 1980 bestand ich die ärztliche Vorprüfung (Physikum).

Die drei Teile der Ärztlichen Prüfung legte ich im März 1981, im März 1983 und am 13. 4. 1984 ab.

Druck Köhler Tübingen